



SIR-Spheres® Microspheres (Yttrium-90 Microspheres) SIR-Y001

ENGLISH

1. DESCRIPTION

SIR-Spheres microspheres consist of biocompatible microspheres containing yttrium-90. Yttrium-90 is a high-energy pure beta-emitting isotope with no primary gamma emission. The maximum energy of the beta particles is 2.27 MeV with a mean of 0.93 MeV. The half-life is 64.1 hours. The maximum range of emissions in tissue is 11 mm with a mean of 2.5 mm.

SIR-Spheres microspheres are implanted into hepatic tumors by injection into the hepatic artery using a catheter. The SIR-Spheres microspheres distribute non-uniformly in the liver, primarily due to the unique physiological characteristics of the hepatic arterial flow, the tumor to normal liver ratio of the tissue vascularity, and the size of the tumor. The tumor usually gets higher density per unit distribution of SIR-Spheres microspheres than the normal liver. The density of SIR-Spheres microspheres in the tumor can be as high as 5 to 6 times of the normal liver tissue. In general, 1 GBq of yttrium 90/kg of tissue provides 49.67 Gy of radiation dose. Once SIR-Spheres microspheres are implanted into the liver, they are not metabolized or excreted, and they stay permanently in the liver. Each device is for single patient use.

2. INTENDED USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are intended for implantation into hepatic tumors via the hepatic artery.

3. INDICATIONS FOR USE

SIR-Spheres Y-90 resin microspheres are indicated for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) or unresectable metastatic liver tumors from primary colorectal cancer in patients refractory to or intolerant of chemotherapy.

4. HOW SUPPLIED

SIR-Spheres microspheres are provided in a vial with water for injection. Each vial contains 3 GBq of $Y^{90} \pm 10\%$ (at the time of calibration) in a total of 5 cc water for injection. Each vial contains 40 – 80 million microspheres with a diameter between 20 and 60 micrometers. The vial is shipped within a 6.4 mm minimum thickness lead pot. The package consists of a crimp sealed SIR-Spheres microspheres glass vial within a lead pot, and a package insert within Type A package.

Patient specific activities are prepared in accordance with Section 11.

The vial and its contents should be stored inside its transportation container at room temperature ($15-25^{\circ}\text{C}$; $59-77^{\circ}\text{F}$).

The calibration date (for radioactive contents) and the expiration information are printed on the vial label. The useful life of the SIR-Spheres microspheres ends 24 hours after the time of calibration.

5. ACCESSORIES

Accessories that may be used for the dose preparation and implant procedure include:

- Delivery Set (SIR-D001)
- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

These accessories are designed to shield the user during dose preparation as well as the user and patient during the implant procedure. Sections 12 - 15 provide additional safety precautions for users to ensure exposure to radiation is kept as low as reasonably achievable (ALARA).

6. CONTRAINDICATIONS

SIR-Spheres microspheres are contraindicated in patients who have:

- had previous external beam radiation therapy to the liver
- ascites or are in clinical liver failure
- markedly abnormal liver function tests (LFTs)
- Total bilirubin > 2.0 mg/dL and/or Albumin < 3.0 g/dL
- ≥ 30 Gy absorbed radiation dose to the lungs, as estimated by the Technetium-99m macroaggregated-albumin (^{99m}Tc MAA) study described in Section 10
- pre-assessment angiogram that demonstrates potential pathways for deposition of microspheres to non-target organs such as the stomach, pancreas, or bowel
- Are pregnant

7. WARNINGS

• Non-Target Delivery of SIR-Spheres microspheres

Inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres to extra-hepatic structures such as the stomach, duodenum, gallbladder, or pancreas may result in radiation injury to these structures, including but not limited to acute abdominal pain, acute gastritis, acute cholecystitis, acute pancreatitis, and peptic ulceration. Angiographic technique must be employed to prevent the non-target delivery of SIR-Spheres microspheres to any extra-hepatic structures.

• Radioembolization Induced Liver Disease (REILD)

Delivery of excessive radiation to the normal liver parenchyma may result in REILD. The risk of REILD may also be increased in patients with pre-existing liver disease. Consideration should be given to reducing the prescribed activity of SIR-Spheres microspheres in the following clinical settings¹:

- Reduced liver functional reserve due to steatosis, steatohepatitis, hepatitis or cirrhosis
- Elevated baseline bilirubin level
- Prior hepatic resection
- Prior liver directed therapy
- Extensive prior treatment with systemic chemotherapy and/or biologic therapies

• Radiation Pneumonitis

High levels of implanted radiation and/or excessive shunting to the lung may lead to radiation pneumonitis. The lung radiation dose must be limited to ≤ 30 Gy for a single treatment session and ≤ 50 Gy cumulative dose.

• Other Tumor Types

The safety, performance, and benefit/risk profile of SIR-Spheres in treating particular types of tumors outside the indications for use has yet to be established.

8. PRECAUTIONS

- Safety and effectiveness of this device in pregnant women, nursing mothers or children have not been established.
- A SPECT or PET scan of the upper abdomen be performed immediately after implantation of SIR-Spheres microspheres. The SPECT or PET scan will detect radiation from the yttrium-90 to confirm placement of the microspheres in the liver.
- This product is radioactive. The use of this device is regulated, and local regulations must be followed when handling this device.
- Accepted radiation protection techniques should be used to protect staff when handling both the isotope and the patient.
- Patients may experience gastric problems following treatment, but proton pump inhibitors (PPI) or histamine H2-receptor antagonists (H-2 blocking agents) may be used the day before implantation of SIR-Spheres microspheres and continued as needed to reduce gastric complications.
- Patients may experience abdominal pain immediately after administration of SIR-Spheres microspheres and pain relief may be required.
- SIR-Spheres microspheres demonstrated a mild sensitization potential when tested dermally in an animal model.

9. ADVERSE EVENTS

When the patient is treated with proper technique, without excessive radiation to any organ, the common adverse events after receiving the SIR-Spheres microspheres are fever, transient decrease of hemoglobin, transient thrombocytopenia, mild to moderate abnormality of liver function tests (mild increase in aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin), abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea.

Potential Serious Adverse Events Due to High Radiation

Acute Pancreatitis: causes immediate severe abdominal pain. Verify by SPECT or PET of the abdomen and test for serum amylase.

Radiation Pneumonitis: causes excessive non-productive cough. Verify by X-ray evidence of pneumonitis.

Acute Gastritis: causes abdominal pain. Verify by standard methods to diagnose gastric ulceration.

Acute Cholecystitis: causes significant upper abdominal pain and may require cholecystectomy for resolution. Verify by appropriate imaging studies.

Radioembolization induced liver disease (REILD): REILD is a rare complication following Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). REILD is characterized by a well-defined constellation of temporal, clinical, biochemical, and histopathologic findings. It typically manifests approximately 4 to 8 weeks post-SIRT and is characterized clinically by jaundice and ascites in the absence of tumor progression or bile duct obstruction.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

The typical biochemical picture of REILD is an elevated bilirubin (> 3 mg/dL) in almost all cases, elevated alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in most cases, accompanied by virtually no change in the transaminases (AST and ALT). If liver biopsy is performed, the typical histological appearance is of sinusoidal obstruction that may resemble veno-occlusive disease.

REILD may occur in both non-cirrhotic and cirrhotic patients.

Prophylactic treatment with methylprednisolone and ursodeoxycholic acid starting on the day of SIRT and continued for two months may reduce the incidence of REILD.

In the treatment of REILD, low molecular weight heparin may also be considered but both corticosteroids and heparin may only be useful if commenced very early in the course of the disease. See also *Section 7 Warnings*

10. PATIENT SELECTION AND PRETREATMENT TESTING

Patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) or unresectable metastatic liver tumors from primary colorectal cancer refractory to or intolerant of chemotherapy may be considered for treatment with SIR-Spheres. The ability to safely perform resection of tumor(s) is determined by review of individual patient characteristics, for instance during a multi-disciplinary tumor board (MDT). Patients are deemed refractory to or intolerant of chemotherapy after at least one drug or biologic. The potential benefit of selective internal radiation therapy for disease control within the liver is realized in patients with appropriate vascular anatomy of the liver and surrounding tissue, relatively good liver function or functional liver reserve, low lung shunt, and appropriate activity prescription.

10.1 Patient Tests Before Treatment with SIR-Spheres microspheres

The following tests are performed before treatment to ensure the patient is suitable for treatment with SIR-Spheres Y-90 resin microspheres and determine the appropriate dose of SIR-Spheres to prescribe:

- An hepatic angiogram to establish arterial anatomy of the liver
- ^{99m}Tc MAA Scan to determine the percent lung shunting to evaluate lung radiation dose exposure
- Biochemical tests of liver function
- CT, PET/CT, or MRI to determine the extent of the disease, lung, tumor and liver volumes for dosimetry calculations

10.2 Technique for Performing the Intra-Hepatic Technetium MAA Scan

To assess arterial perfusion of the liver and the fraction of radiopharmaceutical tracer that will pass through the liver and lodge in the lungs:

Inject about 150 MBq of ^{99m}Tc MAA into the hepatic artery via a catheter.

Use a large FOV gamma camera and obtain images of the thorax and abdomen (with the same acquisition time).

Draw Region of Interest (ROI) around the whole liver and the whole lung and get the total counts for the lung and the liver.

10.3 Lung Shunt Calculation Procedure

Calculate the lung shunt fraction (L) using following formula:

$$L = \left(\frac{\text{Lung Counts}}{\text{Liver Counts} + \text{Lung Counts}} \right)$$

Equation 1

In order to optimize the risk versus benefit for patients receiving SIR-Spheres microspheres, limiting the radiation exposure to the lungs to ≤ 30 Gy is required. The calculation of estimated radiation exposure to the lungs is given by the following formula:

Activity that may potentially reach the lung:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Equation 2

Where:

$$\begin{aligned} A_{lung} &= \text{lung activity [GBq]} \\ A_{total} &= \text{total prescribed activity [GBq]} \\ L &= \text{lung shunt fraction} \end{aligned}$$

The resulting lung dose, given that a given amount of activity shunts from the liver to the lung:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Equation 3

Where:

$$\begin{aligned} D_{lung} &= \text{lung dose [Gy]} \\ A_{lung} &= \text{lung activity [GBq]} \\ M_{lung} &= \text{mass of the lung [g]} \end{aligned}$$

11. CALCULATION OF INDIVIDUAL DOSE

There are two accepted methods for calculating the patient radiation dose, these being the Body Surface Area (BSA) model and the partition model.

11.1 The Body Surface Area (BSA) Method

The BSA method varies yttrium-90 activity according to the size of the patient and the size of the tumour within the liver. The BSA method can be used when treating the volume of a single treated lobe, as well as that of the entire liver.

The approach of lobar treatment versus whole liver treatment with SIR-Spheres microspheres is based on the presence of visible tumors on pre-treatment CT or MR imaging. If liver tumors are only visible in one lobe, then SIR-Spheres microspheres should be administered to that lobe only, thus sparing the contralateral lobe from unnecessary internal radiation.

BSA must first be determined and is calculated from the following equation:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

Equation 4

Where:

$$\begin{aligned} BSA &= \text{Body Surface Area} \\ H &= \text{height in meters} \\ W &= \text{weight in kilograms} \end{aligned}$$

11.1.1 BSA prescribed activity calculation for whole liver / bilobar treatment

$$A_{Admin} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{normal\ liver}} \right)$$

Equation 5

Where:

$$\begin{aligned} A_{Admin} &= \text{SIR-Spheres activity to implant [GBq]} \\ V_{Tumor} &= \text{volume of tumor} \\ V_{Normal\ Liver} &= \text{volume of non-tumor tissue in the treated volume} \end{aligned}$$

11.1.2 BSA prescribed activity calculation for lobar or super-selective treatment

In patients who receive lobar or segmental treatment with SIR-Spheres microspheres, the prescribed activity must be reduced in accordance with the size of the portion of the liver being treated.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Equation 6

Where:

$$A_{Admin} = \text{SIR-Spheres activity to implant [GBq]}$$

$$\begin{aligned} V_{Tumor} &= \text{volume of tumor in the portion of the liver being treated. (i.e., lobe)} \\ V_{Treated} &= \text{volume of the portion of the liver being treated AND the tumor volume} \\ V_{Liver} &= \text{total volume of the whole liver, including tumor} \\ BSA &= \text{Body Surface Area as per Equation 4} \end{aligned}$$

11.2 Partition Model

This method involves selecting safe radiation doses to the normal liver and lung and implanting the maximum activity that will not exceed these limits. The dose received by the tumor has no upper limit.

The partition model should be used where the tumor mass is a discrete area within the liver. The technique requires two measurements to be made:

1. Measurement of the volume of tumor and normal perfused liver determined from a CT or MR scan
2. Measurement of the proportions of ^{99m}Tc MAA activity that lodges in the tumor, normal perfused liver and lung as determined from imaging.

Therefore, to calculate the activity to be implanted, it is necessary to:

- Determine the volumes of the normal perfused liver and tumor and convert each volume to mass²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- Using the ^{99m}Tc MAA scan, determine the activity in the lung, tumor and perfused normal liver
- Determine the Tumor to Normal Activity Ratio (TNR) calculated as activity per unit mass of organ or tissue using the following equation:

$$\begin{aligned} TNR &= \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}} \\ &= \frac{\text{average counts or activity in tumor}}{\text{average counts or activity in perfused normal liver}} \end{aligned}$$

Equation 7

Where:

$$\begin{aligned} A_{Tumor} &= \text{Activity in tumor} \\ M_{Tumor} &= \text{Mass of tumor} \\ A_{PNL} &= \text{Activity in the perfused normal liver} \\ M_{PNL} &= \text{Mass of the perfused normal liver} \end{aligned}$$

To calculate the total activity to be implanted, use the following equations. The activity required should be calculated to accommodate the lung and normal tissue doses as the limiting factors.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Equation 8

Where:

$$\begin{aligned} A_{Admin} &= \text{SIR-Spheres activity to implant [GBq]} \\ D_{PNL} &= \text{Mean absorbed dose to perfused normal liver [Gy]} \\ M_{Tumor} &= \text{Mass of tumor [g]} \\ M_{PNL} &= \text{Mass of perfused normal liver [g]} \\ L &= \text{Lung Shunt Fraction} \end{aligned}$$

and,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Equation 9

Where:

$$D_{Tumor} = \text{Desired absorbed dose to tumor [Gy]}$$

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

12. DOSE PREPARATION PROCEDURE

12.1 Accessories provided by Sirtex:

- V-Vial and capped 21 G needle (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)
- Syringe Shield (SIR-S001)

12.2 Additional supplies needed:

- Sterile water for Injection
- Two 25 G vent needles with filters
- 5 mL syringe
- Alcohol swabs
- Forceps
- Dose Calibrator (ion chamber)
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

12.3 Dose Prep Procedure

- Unpack SIR-Spheres microspheres, leaving the glass shipping vial in its lead pot and place on the benchtop.
- Remove the center of the aluminium seal from the sterile v-vial with forceps and wipe the septum with an alcohol swab.
- Place the V-Vial in the V-Vial holder.
- Insert a short 25-gauge needle with filter through the septum of the v-vial until it just pierces the septum to create a vent.
- Leaving the SIR-Spheres microspheres shipping vial in the lead pot and shake to re-suspend the SIR-Spheres microspheres. Resuspension ensures a homogenous solution for dose preparation.
- Open the lead pot and remove the shipping vial using forceps.
- Determine the total activity of SIR-Spheres microspheres in the shipping vial using a dose calibrator, then return the shipping vial to the lead pot.
- Determine the volume to be withdrawn to provide the intended patient specific activity.
- Remove the center of the aluminium seal of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, wipe septum with alcohol swab.
- Insert a 25-gauge needle with filter through the septum of the shipping vial to create a vent, ensuring the needle is well clear of the contents in the shipping vial.
- Use a shielded syringe with a 21-gauge needle at least 70 mm long to puncture the septum of the SIR-Spheres microspheres shipping vial, and quickly draw back and forth several times in order to mix the SIR-Spheres microspheres thoroughly.
- Withdraw the precalculated volume.
- Verify the patient dose in the V-Vial by remeasuring the activity in the shipping vial with the dose calibrator, and correct, if necessary.
- Transfer the patient specific activity into the vented V-Vial in V-Vial holder.
- Remove the vent and place the black plug securely into the opening

The patient specific activity is now ready for transport to the SIR-Spheres microspheres implantation room.

13. IMPLANT PROCEDURE

Doctors must refer to the Sirtex Medical Pty Ltd Training Manual for delivering SIR-Spheres resin microspheres before attempting to implant this device.

13.1 Accessories provided by Sirtex:

- Delivery Set (SIR-D001)
- Delivery Box (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- V-Vial Holder (SIR-H001)

13.2 Additional supplies needed:

- Two 20 mL Luer Lock Syringes filled with non-ionic solution (either 5% glucose/dextrose or water for injection).
 - Do not use saline
 - Patients with diabetes should be monitored for hyperglycemia if 5% dextrose/glucose is used to implant SIR-Spheres
- One 20 mL Luer Lock Syringe filled with non-ionic contrast
- Microcatheter
 - The microcatheters should have an inner diameter of at least 0.021" and a 45° tip configuration for vessels with a 90° angle of origin.
- Sterile absorbent material for protection of angiography suite
- Alcohol swabs
- Forceps or hemostat
- Radiation survey meter
- Radiation spill kit

13.3 Implant Procedure

The hepatic artery catheter is inserted by a trained interventional radiologist under x-ray guidance. This method allows complete control of exactly where the catheter is placed and allows routine checking of the catheter position throughout the implant procedure.

It is essential that SIR-Spheres microspheres are not delivered to other organs, in particular the pancreas, stomach, or duodenum. If there is any possibility of SIR-Spheres microspheres passing down the Gastroduodenal artery (GDA) then the implantation must not proceed. It may be preferable to block shunting vessels with an intraluminal coil or other agent to prevent SIR-Spheres microspheres from flowing to non-target organs.

Note: Virtually all complications from SIR-Spheres microspheres arise from the inadvertent delivery of SIR-Spheres microspheres into small blood vessels that go to the pancreas, stomach or duodenum.

The radiologist must repeatedly check the position of the catheter during the procedure to ensure it remains correctly sited and that reflux of the SIR-Spheres microspheres into other organs does not occur. This is performed by injecting contrast medium through the B line port of the SIR-Spheres Delivery Set during the delivery of SIR-Spheres microspheres. Contrast must not be administered on the D line port.

SIR-Spheres microspheres must be delivered slowly at a rate of no more than 5ml per minute. Rapid delivery may result in a more concentrated suspension of SIR-Spheres that can cause clogging in the microcatheter or reflux back down the hepatic artery and into other organs. At the conclusion of the procedure, the catheter is removed.

14. DISASSEMBLY

- Once the infusion is complete, remove lid from the delivery box.
- Do not disconnect the patient catheter from the tubing set.
- Carefully remove catheter from the patient, while still attached to the Delivery Set. Use care when removing and handling the catheter as it may be contaminated with radioactivity. Coil the catheter and wrap within a sterile towel.
- Leaving everything attached, use a hemostat to push down the needles into the shielded V-Vial and place it (along with all potentially contaminated procedural accessories) into the designated receptacle for radioactive material.
- Radioactive materials must be stored in accordance with local regulations governing radioactive materials storage.

15. CLEANUP AND WASTE DISPOSAL

- Following dose preparation and delivery, survey equipment and people using appropriate radiation survey meter to ensure any contamination is contained.
- If re-usable accessories (i.e., Syringe Shield or Delivery box) are visibly soiled, clean surfaces by spraying with cleaning solution (0.5% sodium hypochlorite, NaOCl) until thoroughly wet. Allow it to stand for 1 minute. Wipe with a soft cloth until all visible soil is removed.
- To disinfect, spray all surfaces with 0.5% NaOCl solution at 6-8 inches until thoroughly wet. Allow to stand for at least 1 minute. Then wipe with a soft cloth to remove any residue.
- Do not use alcohol-based cleaners or abrasives on the reusable accessories.
- Do not attempt to heat sterilize the reusable accessories.
- Materials that are contaminated with radioactive material must be disposed of in accordance with local regulations governing radioactive materials disposal.

16. RADIATION SAFETY

Regulatory and local radiation usage guidelines should be followed concerning implantation and post-implantation care. A properly calibrated radiation survey meter must always be available when handling SIR-Spheres to identify and control potential radioactive contamination risks.

The following are sample measured thermoluminescent dosimetry (TLD) exposures to personnel.

Table 1 – Exposure Dose per Patient for Implant Preparation (Technologist)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Deep Dose (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Assuming handling of a 3 GBq device and dose preparation time of 30 minutes. TLDs were worn near the pelvis, on the shirt's lapel, and on the working finger.

Table 2 – Exposure Dose per Patient for Implant Procedure (Physician)

	Trunk mSv (mrem)	Lens of the Eye mSv (mrem)	Hands mSv (mrem)
Shallow Dose (0.07mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Deep Dose (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Assuming average patient dose of approximately 2 GBq and dose injection time of 20 minutes.

Exposure data from patients implanted with an average of 2.1 GBq at approximately 5-6 hours post implantation at the following distances from the patient's abdomen:

Table 3 – Post-Implant Exposure

Distance	Exposure
0.25 m	18.8 μ Sv/hr
0.5 m	9.2 μ Sv/hr
1.0 m	1.5 μ Sv/hr
2.0 m	0.4 μ Sv/hr
4.0 m	<0.1 μ Sv/hr

17. CORRECTION FOR DECAY

The physical half-life of yttrium-90 is 64.1 hours. Radioactive decay factors should be applied at the time of patient dose preparation in order to calculate the true value of radioactivity present.

Table 4 – Decay Factors of SIR-Spheres microspheres

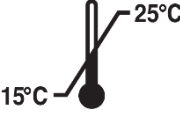
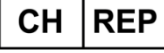
Hours	Decay Factor
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

Caution: The time of the initial calibration must be converted to the user's local time.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

SYMBOLS TABLE	
SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Manufacturer
	Date of manufacture
	Consult instructions for use
	Caution
	Use-by-date
	Lot or batch code
	Catalog number
	Serial number
	Quantity
	Sterilized using irradiation
	Sterilized using steam
	Ionizing radiation
	Single Use Only. Indicates a medical device that is intended for use on a single patient during a single procedure.

SYMBOL	SYMBOL DEFINITION
	Do not resterilize
	Product is not made with natural rubber latex
	Do not use if package is damaged
	Keep dry
	Temperature limit
	Caution: Federal law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician or licensed healthcare practitioner
	Importer
	Authorized representative in Switzerland
	Authorized representative in the European Community
	CE mark + Notified Body identification number



Микросфери SIR-Spheres® (Микросфери с Итрий-90) SIR-Y001

BULGARIAN

1. ОПИСАНИЕ

Микросферите SIR-Spheres се състоят от биосъвместими микросфери, съдържащи итрий-90. Итрий-90 е високоенергиен чист бета-излъчващ изотоп без първична гама-емисия. Максималната енергия на бета-частиците е 2,27 MeV със средно 0,93 MeV. Периодът на полуразпад е 64,1 часа. Максималният обхват на емисиите в тъкан е 11 mm със средно 2,5 mm.

Микросферите SIR-Spheres се имплантират в чернодробни тумори чрез инжектиране в чернодробната артерия с помощта на катетър. Микросферите SIR-Spheres се разпределят неравномерно в черния дроб, предимно поради уникалните физиологични характеристики на чернодробния артериален поток, съотношението тумор към нормален черен дроб на тъканната васкулатура и размера на тумора. Туморът обикновено получава разпределение с по-голяма гъстота на единица на микросфери SIR-Spheres, отколкото нормалния черен дроб. Гъстотата на микросферите SIR-Spheres в тумора може да бъде 5 до 6 пъти по-висока от тази в нормалната чернодробна тъкан. Като цяло 1 GBq итрий 90/kg тъкан осигурява 49,67 Gy доза радиация. След като микросферите SIR-Spheres бъдат имплантирани в черния дроб, те не се метаболизират или отделят, а остават постоянно в черния дроб. Всяко изделие е предназначено само за еднократна употреба за един пациент.

2. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Микросферите със смола SIR-Spheres Y-90 са предназначени за имплантиране в чернодробни тумори през чернодробната артерия.

3. ПОКАЗАНИЯ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ

Микросферите със смола SIR-Spheres Y-90 са предназначени за третиране на нерезектируем хепатоцелуларен карцином (ХЦК) или нерезектируеми метастазни чернодробни тумори от първичен колоректален рак при пациенти, неподатливи на или непонасящи химиотерапия.

4. КАК СЕ ДОСТАВЯТ

Микросферите SIR-Spheres се предоставят във флакон с вода за инжектиране. Всеки флакон съдържа 3 GBq $^{90}\text{Y} \pm 10\%$ (към момента на калибриране) в общо 5 cc вода за инжектиране. Всеки флакон съдържа 40 – 80 милиона микросфери с диаметър между 20 и 60 микрометра. Флаконът се доставя в оловен съд с минимална дебелина 6,4 mm. Комплектът се състои от кримпвано запечатан стъклен флакон с микросфери SIR-Spheres в оловен съд и листовка, поставена в опаковка тип A.

Специфичните активности за пациента се подготвят в съответствие с Раздел 11.

Флаконът и неговото съдържание трябва да се съхраняват в контейнера за транспортиране при стайна температура (15 – 25 °C; 59 – 77 °F).

Датата на калибриране (за радиоактивно съдържание) и информацията за срока на годност са отпечатани върху етикета на флакона. Полезният живот на микросферите SIR-Spheres приключва 24 часа след момента на калибриране.

5. АКЕСОАРИ

Акcesoарите, които могат да бъдат използвани за подготовката на дозата и процедурата по имплантиране, включват:

- Комплект за доставка (SIR-D001)
- V-флакон и игла 21 G с капачка (SIR-V001)
- Държач за V-флакон (SIR-H001)
- Кутия за доставка (SIR-B001)
- Предпазител за спринцовка (SIR-S001)

Тези акcesoари са предназначени да предпазват потребителя по време на подготовката на дозата, както и потребителя и пациента по време на процедурата по имплантиране. Раздели 12 – 15 осигуряват допълнителни предпазни мерки за потребителите, за да гарантират, че експозицията на радиация се поддържа на възможно най-ниското постижимо ниво (ALARA).

6. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Микросферите SIR-Spheres са противопоказни при пациенти, които имат:

- предишна външна лъчева терапия на черния дроб;
- асцит или са в клинична чернодробна недостатъчност;
- забележимо анормални чернодробни функционални тестове (LFT);
- общ билирубин > 2,0 mg/dl и/или албумин < 3,0 g/dl;
- ≥ 30 Gy абсорбирана доза радиация в белите дробове, както е оценено чрез изследване с технеций-99m макроагрегиран-албумин (^{99m}Tc MAA), описано в Раздел 10;
- ангиограма за предварителна оценка, която демонстрира потенциални пътища за отлагане на микросфери в нецелеливи органи, като например стомаха, панкреаса или червата;
- бременност.

7. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- **Нецелова доставка на микросфери SIR-Spheres**
Непреднамереното доставяне на микросфери SIR-Spheres до извънчернодробни структури, като например стомаха, дванадесетопръстника, жлъчния мехур или панкреаса, може да доведе до радиационно увреждане на тези структури, включително, но не само, остра коремна болка, остър гастрит, остър холецистит, остър панкреатит и пептична язва. Трябва да се използва ангиографска техника, за да се предотврати нецелевото доставяне на микросфери SIR-Spheres до каквито и да било извънчернодробни структури.

Чернодробно заболяване, предизвикано от радиоемболизация (REILD)

Доставката на прекомерна радиация към нормалния чернодробен паренхим може да доведе до REILD. Рискът от REILD може също да бъде повишен при пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване. Трябва да се обмисли

намаляването на предписаната активност на микросферите SIR-Spheres в следните клинични условия¹:

- намален функционален резерв на черния дроб поради стеатоза, стеатохепатит, хепатит или цироза;
- повишено изходно ниво на билирубин;
- предходна чернодробна резекция;
- предходна терапия, насочена към черния дроб;
- обширно предходно лечение със системна химиотерапия и/или биологични терапии.
- **Радиационен пневмонит**
Високите нива на имплантирана радиация и/или прекомерното съхраняване към белите дробове могат да доведат до радиационен пневмонит. Дозата на радиация на белите дробове трябва да бъде ограничена до ≤ 30 Gy за единична сесия на третиране и ≤ 50 Gy кумулативна доза.
- **Други видове тумори**
Безопасността, ефективността и профилът полза/риск на SIR-Spheres при третиране на конкретни видове тумори извън показанията за употреба все още не са установени.

8. ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- Безопасността и ефективността на това изделие при бременни жени, кърмачки или деца не са установени.
- SPECT или PET сканиране на горната част на корема може да се извърши веднага след имплантирането на микросферите SIR-Spheres. SPECT или PET сканирането ще открие радиация от итрий-90, за да се потвърди поставянето на микросферите в черния дроб.
- Този продукт е радиоактивен. Използването на това изделие е регламентирано и при боравене с това изделие трябва да се спазват местните разпоредби.
- Трябва да се използват приетите техники за радиационна защита за предпазване на персонала при работа както с изотопа, така и с пациента.
- Пациентите могат да получат стомашни проблеми след третирането, но могат да се използват инхибитори на протонната помпа (PPI) или антагонисти на хистаминовите H2-рецептори (H2-блокиращи агенти) в деня преди имплантирането на микросфери SIR-Spheres и това да продължи, ако е необходимо за намаляване на стомашните усложнения.
- Пациентите може да получат коремна болка веднага след приложението на микросферите SIR-Spheres и може да е необходимо облекчаване на болката.
- Микросферите SIR-Spheres демонстрират лек потенциал за сенсibiliзация, когато се тестват дермално в животински модел.

9. НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

Когато пациентът е лекуван с подходяща техника, без прекомерно облъчване на който и да е орган, честите нежелани събития след получаване на микросферите SIR-Spheres са треска, преходно понижаване на хемоглобина, преходна тромбцитопения, лека до умерена аномалия на чернодробните функционални тестове (леко повишаване на аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, билирубин), коремни болки, гадене, повръщане и диария.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Потенциални сериозни нежелани събития, дължащи се на високо ниво на радиация

Остър панкреатит: причинява незабавна тежка коремна болка. Да се провери чрез SPECT или PET на корема и тест за серумна амилаза.

Радиационен пневмонит: причинява обилна непродуктивна кашлица. Да се провери чрез рентгенография за доказателства за пневмонит.

Остър гастрит: причинява стомашни болки. Да се провери чрез стандартни методи за диагностика на стомашна язва.

Остър холецистит: причинява значителна горна коремна болка и може да изисква холецистектомия за решаването на проблема. Проверете чрез подходящи образни изследвания.

Чернодробно заболяване, предизвикано от радиоэмболизация (REILD): REILD е рядко усложнение след селективна вътрешна лъчева терапия (SIRT). REILD се характеризира с добре дефинирана комбинация от времеви, клинични, биохимични и хистопатологични находки. Обикновено се проявява приблизително 4 до 8 седмици след SIRT и се характеризира клинично с жълтеница и асцит при липса на прогресия на тумора или запушване на жлъчните пътища.

Типичната биохимична картина на REILD е повишен билирубин ($> 3 \text{ mg/dl}$) в почти всички случаи, повишена алкална фосфатаза (ALP) и гама-глутамил транспептидаза (GGT) в повечето случаи, придружени от практически нулева промяна в трансаминазите (AST и ALT). Ако се направи чернодробна биопсия, типичният хистологичен вид е синусоидална обструкция, която може да наподобява венооклузивно заболяване.

REILD може да се появи при пациенти с цироза и без цироза.

Профилактичното лечение с метилпреднизолон и урзодезоксихолева киселина, започващо в деня на SIRT и с продължение два месеца, може да намали честотата на REILD.

При лечението на REILD може да се има предвид и хепарин с ниска молекулярна маса, но както кортикостероидите, така и хепаринът могат да бъдат полезни само ако се започнат много рано в хода на заболяването. Вижте също *Раздел 7 Предупреждения*.

10. ИЗБОР НА ПАЦИЕНТ И ТЕСТВАНЕ ПРЕДИ ТРЕТИРАНЕТО

Пациенти с нерезектабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК) или нерезектабилен метастатичен чернодробни тумори от първичен колоректален рак, неподатливи на или непонасящи химиотерапия, могат да се обмислят за третиране със SIR-Spheres. Способността за безопасно извършване на резекция на тумор(и) се определя чрез преглед на индивидуалните характеристики на пациента, например по време на събрание на мултидисциплинарен туморен екип (MDT). Пациентите се считат за неподатливи на или непонасящи химиотерапия след поне едно лекарство или биологично средство. Потенциалната полза от селективната вътрешна лъчева терапия за контрол на заболяването в черния дроб се реализира при пациенти с подходяща съдова анатомия на черния дроб и околните тъкани, относително добра чернодробна функция или функционален чернодробен резерв, нисък белодробен шънт и подходящо предписване за активност.

10.1 Тестове на пациента преди третирането с микросфери SIR-Spheres

Следните тестове се извършват преди третирането, за да се гарантира, че пациентът е подходящ за третиране с микросфери със смола SIR-Spheres Y-90, и да се определи подходящата доза SIR-Spheres за предписване:

- Чернодробна ангиограма с цел установяване на артериалната анатомия на черния дроб
- ^{99m}Tc МAA сканиране, за да се определи процентът на шънтиране на белите дробове за оценка на експозицията на доза радиация на белите дробове
- Биохимични изследвания на чернодробната функция
- СТ, PET/СТ или MRI за определяне на степента на заболяването, обемите на белия дроб, тумора и черния дроб за дозиметрични изчисления

10.2 Техника за извършване на интрахепаталното сканиране с технеций МAA

За оценка на артериалната перфузия на черния дроб и фракцията на радиофармацевтичния индикатор, който ще премине през черния дроб и ще се задържи в белите дробове:

Инжектирайте около $150 \text{ MBq } ^{99m}\text{Tc}$ МAA в чернодробната артерия чрез катетър.

Използвайте гама-камера с голямо зрително поле и получите изображения на гръдния кош и корема (с едно и също време за придобиване).

Начертайте зона на интерес (ROI) около целия черен дроб и целия бял дроб и получите общия брой за белия дроб и черния дроб.

10.3 Процедура за изчисляване на белодробния шънт

Изчислете фракцията на белодробния шънт (L) по следната формула:

$$L = \left(\frac{\text{Брой в белите дробове}}{\text{Брой в черния дроб} + \text{Брой в белите дробове}} \right)$$

Уравнение 1

За да се оптимизира рискът спрямо ползата за пациенти, получаващи микросфери SIR-Spheres, е необходимо ограничаване на радиационната експозиция на белите дробове до $\leq 30 \text{ Gy}$. Изчисляването на приблизителната радиационна експозиция на белите дробове се прави по следната формула:

Активност, която потенциално може да достигне до белия дроб:

$$A_{\text{lung}} = A_{\text{total}} \times L$$

Уравнение 2

Където:

A_{lung} = белодробна активност [GBq]
 A_{total} = обща предписана активност [GBq]
 L = фракция на белодробния шънт

Получената белодробна доза, като се има пред-вид, че дадено количество активност преминава от черния дроб към белия дроб:

$$D_{\text{lung}} = \frac{49670 \times A_{\text{lung}}}{M_{\text{lung}}}$$

Уравнение 3

Където:

D_{lung} = белодробна доза [Gy]
 A_{lung} = белодробна активност [GBq]
 M_{lung} = маса на белия дроб [g]

11. ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА ИНДИВИДУАЛНАТА ДОЗА

Има два приети метода за изчисляване на радиационната доза на пациента и те са моделът по повърхностна площ на тялото (BSA) и моделът по дялове.

11.1 Метод по повърхностна площ на тялото (BSA)

Методът по BSA варира активността на итрий-90 според размера на пациента и размера на тумора в черния дроб. Методът по BSA може да се използва при третиране на обема на един третиран лоб, както и този на целия черен дроб.

Подходът на лобарното третиране спрямо третирането на целия черен дроб с микросфери SIR-Spheres се основава на наличието на видими тумори при изображения от СТ или MR преди третирането. Ако чернодробните тумори се виждат само в един лоб, тогава микросферите SIR-Spheres трябва да се прилагат само към този лоб, като по този начин се щади контралатералният лоб от ненужно вътрешно облъчване.

Първо трябва да се определи BSA, като се изчислява от следното уравнение:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Уравнение 4

Където:

BSA = повърхностна площ на тялото
 H = височина в метри
 W = тегло в килограми

11.1.1 Калкулация на предписана по BSA активност за третиране на цял черен дроб/лобарно

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) \times \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{normal liver}}} \right)$$

Уравнение 5

Където:

A_{Admin} = активност на SIR-Spheres за имплантиране [GBq]
 V_{Tumor} = обем на тумора
 $V_{\text{Normal Liver}}$ = обем нетуморна тъкан в третирания обем

11.1.2 Калкулация на предписана по BSA активност за лобарно или суперселективно третиране

При пациенти, които получават лобарно или сегментно третиране с микросфери SIR-Spheres, предписаната активност трябва да бъде намалена в съответствие с размера на частта на третирания черен дроб.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Treated}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Treated}}}{V_{\text{Liver}}} \right]$$

Уравнение 6

Където:

A_{Admin} = активност на SIR-Spheres за имплантиране [GBq]
 V_{Tumor} = обем на тумора в третирания обем (т.е. лоб)
 V_{Treated} = обем на нетуморна тъкан в третирания обем (т.е. лоб)
 V_{Liver} = общ обем на целия черен дроб, включително тумора
 BSA = повърхностна площ на тялото по Уравнение 5

11.2 Модел по дялове

Този метод включва подбор на безопасни радиационни дози за нормалния черен дроб и белия дроб и имплантиране на максималната активност, която да не надвишава тези граници. Дозата, получена от тумора, няма горна граница.

Моделът по дялове следва да бъде използван, когато туморната маса е обособена зона в черния дроб. Методът изисква да бъдат извършени две измервания:

- Измерване на обема на тумора и нормалния перфузиран черен дроб, определени от СТ или MR сканиране.
- Измерване на пропорциите на ^{99m}Tc МAA активност, която се съсредоточава в тумора, нормалния перфузиран черен дроб и белия дроб, както е определено от образното изследване.

Следователно, за да се изчисли активността, която ще се имплантира, е необходимо:

- да се определят обеми на нормалния перфузиран черен дроб и тумор и да се конвертира всеки обем в маса²
- да се определи обемът на белия дроб и да се конвертира в маса³
- използвайки ^{99m}Tc MAA сканиране, да се определи активността в белия дроб, тумора и перфузията нормален черен дроб
- да се определи съотношението на активността на тумора към нормалната активност (TNR), изчислено като активност на единица маса на орган или тъкан, като се използва следното уравнение:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{среден брой или активност в тумора}}{\text{брой или активност в перфузиран нормален черен дроб}}$$

Уравнение 7

Където:

A_{Tumor} = активност в тумора
 M_{Tumor} = маса на тумора
 A_{PNL} = активност в перфузията нормален черен дроб
 M_{PNL} = маса на перфузията нормален черен дроб

За изчисляване на общата активност, която ще се имплантира, използвайте следните уравнения. Необходимата активност трябва да се изчисли със съобразяване с дозите на белия дроб и нормалната тъкан като ограничаващи фактори.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Уравнение 8

Където:

A_{Admin} = активност на SIR-Spheres за имплантиране [GBq]
 D_{PNL} = средна абсорбирана доза за перфузиран нормален черен дроб [Gy]
 M_{Tumor} = маса на тумора [g]
 M_{PNL} = маса на перфузията нормален черен дроб [g]
 L = фракция на белодробния шънт
и

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Уравнение 9

Където:

D_{Tumor} = желаната абсорбирана доза в тумора [Gy]

12. ПРОЦЕДУРА ЗА ПОДГОТОВКА НА ДОЗА

12.1 Аксесоари, предоставени от Sirtex:

- V-флакон и игла 21 G с капачка (SIR-V001)
- Държач за V-флакон (SIR-H001)
- Предпазител за спринцовка (SIR-S001)

12.2 Необходими допълнителни консумативи:

- Стерилна вода за инжекции
- Две вентилиращи игли 25 G с филтри
- Спринцовка 5 ml
- Тампони с алкохол
- Форцепс
- Калибратор за дози (йонна камера)
- Измервател на радиация
- Комплект за разлив на радиация

12.3 Процедура за подготовка на дозата

- Разопакувайте микросферите SIR-Spheres, като оставите стъкления флакон за транспортиране в оловния съд, и ги поставете върху плота.
- Отстранете центъра на алуминиевото запечатване от стерилния V-флакон с помощта на форцепс и почистете септума с тампон с алкохол.
- Поставете V-флакона в държача за V-флакон.
- Вкарайте къса игла размер 25 gauge с филтър през септума на V-флакона, докато тя пробие септума, за да създаде отвор за вентилиране.
- Оставете транспортния флакон на микросферите SIR-Spheres в оловния съд и разклатете, за да се ресуспендират микросферите SIR-Spheres. Ресуспензията осигурява хомогенен разтвор за приготвяне на дозата.
- Отворете оловния съд и извадете транспортния флакон с помощта на форцепс.
- Определете общата активност на микросферите SIR-Spheres в транспортния флакон с помощта на калибратор за дози, след което върнете транспортния флакон в оловния съд.
- Определете обема, който ще бъде изтеглен за необходимата специфична активност за пациента.
- Отстранете центъра на алуминиевото запечатване на транспортния флакон на микросферите SIR-Spheres, почистете септума с тампон с алкохол.
- Вкарайте игла с размер 25 gauge с филтър през септума на транспортния флакон, за да създадете отвор за вентилиране, като се уверите, че иглата по никакъв начин не влиза в контакт със съдържанието на транспортния флакон.
- Използвайте защитена спринцовка с игла с размер 21 gauge, дълга най-малко 70 mm, за да пробие септума на транспортния флакон на микросферите SIR-Spheres, и бързо изтеглете няколко пъти напред и назад, за да смесите добре микросферите SIR-Spheres.
- Изтеглете предварително изчисления обем.
- Проверете дозата за пациента във V-флакона чрез повторно измерване на активността в транспортния флакон с калибратора за дози и коригирайте, ако е необходимо.
- Прехвърлете специфичната за пациента активност във вентилирания V-флакон в държача за V-флакон.
- Отстранете вентилирането и поставете черната пробка плътно в отвора.

Сега специфичната активност на пациента е готова да бъде транспортирана за имплантиране на микросферите SIR-Spheres.

13. ПРОЦЕДУРА НА ИМПЛАНТИРАНЕ

Лекарите трябва да направят справка с Учебното ръководство на Sirtex Medical Pty Ltd относно доставянето на микросфери със смола SIR-Spheres, преди да се опитват да имплантират това изделие.

13.1 Аксесоари, предоставени от Sirtex:

- Комплект за доставка (SIR-D001)
- Кутия за доставка (SIR-B001)
- V-флакон (SIR-V001)
- Държач за V-флакон (SIR-H001)

13.2 Необходими допълнителни консумативи:

- Две спринцовки Luer Lock от 20 ml, пълни с нейонен разтвор (или 5% глюкоза/ декстроза, или вода за инжекции).
 - Не използвайте физиологичен разтвор
 - Пациентите с диабет трябва да бъдат наблюдавани за хипергликемия, ако за имплантиране на SIR-Spheres се използва 5% декстроза/глюкоза
- Една спринцовка Luer Lock от 20 ml, пълна с нейонно контрастно вещество
- Микрокатетър
 - Микрокатетрите трябва да имат вътрешен диаметър най-малко 0,021" и конфигурация на върха от 45° за съдове с изходно начало от 90°.
- Стерилен абсорбиращ материал за защита на ангиографския комплект
- Тампони с алкохол
- Форцепс или хемостат
- Измервател на радиация
- Комплект за разлив на радиация

13.3 Процедура на имплантиране

Катетърът за чернодробната артерия се въвежда от обучен интервенционален рентгенолог под рентгеново насочване. Този метод позволява пълен контрол върху точното място на поставяне на катетъра и позволява рутинна проверка на позицията на катетъра по време на процедурата по имплантиране.

Важно е микросферите SIR-Spheres да не се доставят в други органи, по-специално в панкреаса, стомаха или дванадесетопръстника. Ако има някаква вероятност микросферите SIR-Spheres да преминат към гастро-дуоденалната артерия (ГДА), тогава не трябва да се пристъпва към имплантиране. Може да е за предпочитане шунтиращите съдове да се блокират с интралуминална намотка или друг агент, за да се предотврати рискът микросферите SIR-Spheres да преминат към нецелеви органи.

Забележка: Практически всички усложнения от микросферите SIR-Spheres възникват от непреднамереното доставяне на микросферите SIR-Spheres в малките кръвоносни съдове, които отиват в панкреаса, стомаха или дванадесетопръстника.

Рентгенологът трябва многократно да проверява положението на катетъра по време на процедурата, за да се увери, че той остава правилно разположен и че не възниква рефлукс на микросферите SIR-Spheres в други органи. Това се извършва чрез инжектиране на контрастно вещество през B line порта на комплекта за доставяне на SIR-Spheres по време на доставянето на микросферите SIR-Spheres. Контрастното вещество не бива да се подава през D line порта.

Микросферите SIR-Spheres трябва да се доставят бавно със скорост не повече от 5 ml в минута. Бързото доставяне може да доведе до по-концентрирана суспензия на SIR-Spheres, което може да причини запушване на микрока-тетъра или рефлукс обратно надолу по чернодробната артерия и в други органи. При приключване на процедурата катетърът се отстранява.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging.
2021 Mar;65(1):32-42.

14. РАЗГЛОБЯВАНЕ

- След като инфузията приключи, отстранете капака от кутията за доставка.
- Не откачайте катетъра на пациента от комплекта тръби.
- Внимателно извадете катетъра от пациента, докато все още е прикрепен към комплекта за доставка. Внимавайте при вадене и боравене с катетъра, тъй като той може да бъде замърсен с радиоактивност. Навийте катетъра и го увийте в стерилна кърпа.
- Оставете всичко прикрепено и натиснете надолу иглите (хемостат) в защитения V-флакон и го поставете (заедно с всички потенциално замърсени процедурни принадлежности) в определения съд за радиоактивни материали.
- Радиоактивните материали трябва да се съхраняват в съответствие с местните разпоредби за съхранение на радиоактивни материали.

15. ПОЧИСТВАНЕ И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИ

- След подготовката и доставянето на дозата, изследвайте оборудването и хората чрез подходящ измервател на радиация, за да се уверите, че всяко евентуално замърсяване е овладяно.
- Ако аксесоарите за многократна употреба (т.е. предпазител за спринцовка или кутия за доставка) са видимо замърсени, почистете повърхностите чрез напръскване с почистващ разтвор (0,5% натриев хипохлорит, NaOCl), докато се намокрят напълно. Оставете ги да престоят 1 минута. Избършете с мека кърпа, докато премахнете всички видими замърсявания.
- За дезинфекция напръскайте всички повърхности с 0,5% разтвор на NaOCl от 15 – 20 сантиметра (6 – 8 инча), докато се намокрят обилно. Оставете да престоят поне 1 минута. След това избършете с мека кърпа, за да отстраните всякакви остатъци.
- Не използвайте почистващи препарати на алкохолна основа или абразиви върху аксесоарите за многократна употреба.
- Не се опитвайте да стерилизирате с топлина аксесоарите за многократна употреба.
- Материалите, замърсени с радиоактивни материали, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби за изхвърляне на радиоактивни материали.

16. РАДИАЦИОННА БЕЗОПАСНОСТ

Трябва да се спазват регулаторните и местните насоки за използване на радиацията по отношение на имплантирането и грижен след имплантирането. Трябва да е наличен правилно калибриран измервател на радиация винаги, когато работите с SIR-Spheres, за да идентифицирате и контролирате потенциалните рискове от радиоактивно замърсяване.

Следват примерни експозиции на персонала, измерени чрез термолуминесцентна дозиметрия (TLD).

Таблица 1 – Доза на експозиция на пациент за подготовка за имплантиране (технолог)

	Торс mSv (mrem)	Лежа на око mSv (mrem)	Ръце mSv (mrem)
Повърх- ностна доза (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Дълбока доза (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Приема се боравене с изделие с 3 GBq и време за подготовка на дозата от 30 минути. TLD са носени близо до таза, на ревера на ризата и на работния пръст.

Таблица 2 – Доза на експозиция на пациент за процедурата на имплантиране (лекар)

	Торс mSv (mrem)	Лежа на око mSv (mrem)	Ръце mSv (mrem)
Повърх- ностна доза (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Дълбока доза (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Приема се средна доза на пациент от приближително 2 GBq и време за инжектиране на дозата от 20 минути.

Данни за експозиция от пациенти, имплантирани със средно 2,1 GBq приблизително 5 – 6 часа след имплантирането на следните разстояния от стомаха на пациента:

Таблица 3 – Експозиция след имплантиране

Разстояние	Експозиция:
0,25 m	18,8 μ Sv/ч
0,5 m	9,2 μ Sv/ч
1,0 m	1,5 μ Sv/ч
2,0 m	0,4 μ Sv/ч
4,0 m	<0,1 μ Sv/ч

17. КОРЕКЦИЯ ЗА РАЗПАД

Физическият период на полуразпад на итрий-90 е 64,1 часа. Коефициентите на радиоактивен разпад трябва да се прилагат по време на подготовката на дозата на пациента, за да се изчисли истинската стойност на наличната радиоактивност.

Таблица 4 – Коефициенти на разпад на микросфери SIR-Spheres

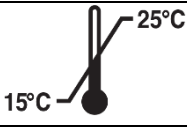
Часове	Коефициент на разпад
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Внимание: Времето на първоначалното калибриране трябва да се преобразува в местното време на потребителя.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Швейцария

ТАБЛИЦА НА СИМВОЛИТЕ	
СИМВОЛ	ДЕФИНИЦИЯ НА СИМВОЛА
	Производител
	Дата на производство
	Направете справка с инструкциите за употреба
	Внимание
	Срок на годност
	Код на партида
	Каталожен номер
	Сериен номер
	Количество
	Стерилизирано чрез лъчение
	Стерилизирано чрез пара
	Йонизиращо лъчение
	Само за еднократна употреба. Указва медицинско изделие, което е предназначено за употреба при един пациент по време на еднократна процедура.

СИМВОЛ	ДЕФИНИЦИЯ НА СИМВОЛА		
	Да не се стерилизира повторно		
	Продуктът не е изработен с естествен каучуков латекс		
	Да не се използва, ако опаковката е повредена		
	Да се пази сухо		
	Ограничение за температура		
R_x ONLY	Внимание: Федералното законодателство (САЩ) налага ограничението това изделие да се продава от лекар или по нареждане на лекар или лицензиран здравен специалист.		
	Вносител		
<table border="1" data-bbox="183 1301 354 1357"><tr><td>CH</td><td>REP</td></tr></table>	CH	REP	Упълномощен представител в Швейцария
CH	REP		
<table border="1" data-bbox="173 1429 354 1485"><tr><td>EC</td><td>REP</td></tr></table>	EC	REP	Упълномощен представител в Европейската общност
EC	REP		
CE 2797	Маркировка „CE“ + идентификационен номер на нотифицирания орган		



Mikrosfere SIR-Spheres® (itrij-90 mikrosfere) SIR-Y001

CROATIAN

1. OPIS

Mikrosfere SIR-Spheres sastoje se od biokompatibilnih mikrosfera koje sadrže itrij-90. Itrij-90 je visokoenergetski čisti beta-radioaktivan izotop bez primarne gama-emisije. Maksimalna energija njegovih beta čestica je 2,27 MeV sa srednjom vrijednosti od 0,93 MeV. Vrijeme poluraspada mu je 64,1 sat. Maksimalni raspon emisija u tkivu je 11 mm sa srednjom vrijednosti od 2,5 mm.

Mikrosfere SIR-Spheres ugrađuju se u tumore jetre ubrizgavanjem u jetrenu arteriju uz pomoć katetera. Distribucija mikrosfera SIR-Spheres u jetri neravno-mjerna je uglavnom zbog jedinstvenih fizioloških karakteristika protoka krvi u jetrenoj arteriji, razlike u vaskularizaciji tkiva tumora i zdrave jetre te veličine tumora. Jedinična gustoća raspodjele mikrosfera SIR-Spheres obično je veća u tumoru nego u zdravoj jetri. Gustoća mikrosfera SIR-Spheres u tumoru može biti 5 do 6 puta veća nego u tkivu zdrave jetre. Općenito, 1 GBq itrija-90/kg tkiva je doza zračenja od 49,67 Gy. Mikrosfere SIR-Spheres se nakon ugradnje u jetru ne metaboliziraju niti se izlučuju iz tijela, već trajno ostaju u jetri. Svaki proizvod namijenjen je za upotrebu u jednog bolesnika.

2. NAMJENA

Mikrosfere SIR-Spheres sa smolom itrij-90 namijenjene su za implantaciju u tumore jetre kroz jetrene arterije.

3. INDIKACIJE ZA UPORABU

Mikrosfere SIR-Spheres sa smolom itrij-90 namije-njene su liječenju neoperabilnih hepatocelularnih karcinoma (HCC) ili neoperabilnih metastatskih tumora jetre iz primarnih kolorektalnih karcinoma u bolesnika koji ne reagiraju na kemoterapiju ili je ne podnose.

4. NAČIN ISPORUKE

Mikrosfere SIR-Spheres pakirane su u bočici s vodom za injekcije. Jedna bočica sadrži 3 GBq itrija-90 $\pm$ 10 % (u trenutku kalibracije) u ukupno 5 ml vode za injekcije. Jedna bočica sadrži 40 – 80 milijuna mikrosfera čiji je promjer između 20 i 60 mikrometara. Bočica se dostavlja unutar olovnog spremnika čije su strane debljine najmanje 6,4 mm. Paket se sastoji od staklene bočice mikrosfera SIR-Spheres zatvorene aluminijskim čepom unutar olovnog spremnika i upute o lijeku u paketima tipa A.

Radnje za svakog bolesnika pripremaju se u skladu s *Odjeljkom 11*.

Bočica i njezin sadržaj trebaju se čuvati unutar spremnika za prijevoz na sobnoj temperaturi (15 – 25 °C; 59 – 77 °F).

Datum kalibracije (za radioaktivni sadržaj) i informacije o isteku roka valjanosti otisnuti su na naljepnici na bočici. Mikrosfere SIR-Spheres korisne su 24 sata nakon kalibracije.

5. DODATNI PRIBOR

Dodatni pribor koji se može upotrebljavati za pripremu doza i postupak implantacije:

- Komplet za primjenu (SIR-D001)
- V-bočica i igla s poklopcem 21 G (SIR-V001)
- Držač za V-bočicu (SIR-H001)
- Kutija za isporuku lijeka (SIR-B001)
- Zaštita na štrcaljki (SIR-S001)

Dodatni pribor služi za zaštitu korisnika tijekom pripreme doza te za zaštitu korisnika i bolesnika tijekom postupka implantacije. U *Odjeljcima 12.–15.* navode se dodatne sigurnosne mjere za korisnike kako bi se osiguralo da se oni u najmanjoj mogućoj razumnoj mjeri izlože zračenju (ALARA).

6. KONTRAINDIKACIJE

Mikrosfere SIR-Spheres kontraindicirane su u bolesnika:

- koji su već liječili jetru zračenjem izvana snopom
- koji imaju ascites ili kliničko zatajenje jetre
- koji imaju izrazito abnormalne rezultate testova funkcije jetre
- čiji je ukupni bilirubin > 2,0 mg/dl i/ili albumin < 3,0 g/dl
- koji su apsorbirali $\geq$ 30 Gy doze zračenja u pluća, procijenjeno ispitivanjem tehnecij-99m makroagregatoma albumina (^{99m}Tc MAA) opisanom u *Odjeljku 10*.
- kod kojih prethodno učinjena angiografija pokazuje moguće putove za taloženje mikrosfera u neciljnim organima kao što su želudac, gušterača ili crijeva
- koji su trudni

7. UPOZORENJA

- **Neciljana isporuka mikrosfera SIR-Spheres**

Slučajna isporuka mikrosfera SIR-Spheres u područja izvan jetre kao što su želudac, dvanaesnik, žučni mjehur ili gušteraču mogu dovesti do radijacijskih ozljeda na tim sustavima, uključujući među ostalim akutnu bol u trbuhu, akutni gastritis, akutni kolecistitis, akutni pankreatitis i peptički ulkus. Obvezno treba upotrijebiti tehniku angiografije kako bi se spriječila neciljana isporuka mikrosfera SIR-Spheres u sustave izvan jetre.

- **Bolest jetre uzrokovana radioembolizacijom (REILD)**
Izlaganje parenhimu zdrave jetre pretjeranom zračenju može dovesti do REILD-a. Rizik od REILD-a može isto tako biti povišen u bolesnika s već postojećom bolesti jetre. Treba razmotriti smanjivanje propisane aktivnosti mikrosfera SIR-Spheres u sljedećim kliničkim uvjetima¹:
 - smanjena funkcionalna rezerva jetre zbog steatoza, steatohepatitisa, hepatitisa ili ciroze
 - povišena početna razina bilirubina
 - prethodna resekcija jetre
 - prethodno liječenje jetre
 - intenzivno prethodno liječenje sustavnom kemoterapijom i/ili biološkom terapijom
- **Radijacijski pneumonitis**
Visoke razine implantirane radijacije i/ili pretjeran nenamjerni unos u plućno krilo mogu dovesti do radijacijskog pneumonitisa. Doza zračenja za pluća mora biti ograničena na $\leq$ 30 Gy za svaki tretman i $\leq$ 50 Gy kumulativno.

• Ostale vrste tumora

Sigurnost, učinkovitost te profil koristi i rizika mikrosfera SIR-Spheres za liječenje posebnih vrsta tumora izvan indikacija za upotrebu još nije utvrđena.

8. MJERE OPREZA

- Sigurnost i djelotvornost ovog proizvoda u trudnica, dojilja ili djece nije utvrđena.
- Odmah nakon implantacije mikrosfera SIR-Spheres potrebno je obaviti scintigrafiju (SPECT) ili snimanje PET uređajem gornjeg abdomena. Scintigrafijom (SPECT) ili snimanjem PET uređajem prati se zračenje itrija-90 kako bi se potvrdila implantacija mikrosfera u jetru.
- Ovaj proizvod je radioaktivan. Upotreba ovog proizvoda zakonski je regulirana te je pri rukovanju potrebno slijediti lokalne propise.
- Pri rukovanju izotopom i skrbi o bolesniku potrebno je primjenjivati uobičajene tehnike zaštite od zračenja radi zaštite osoblja.
- Nakon liječenja u bolesnika se mogu javiti želučani problemi, ali da bi se to spriječilo, mogu se dan prije implantacije mikrosfera SIR-Spheres upotrijebiti inhibitori protonske pumpe (PPI) ili antagonisti H2 receptora histamina (H2 blokatori) te se s njihovom upotrebom prema potrebi može nastaviti.
- Odmah nakon primjene mikrosfera SIR-Spheres bolesnik može osjetiti bol u trbuhu koja će možda zahtijevati upotrebu sredstava za ublažavanje boli.
- Pokazalo se da mikrosfere SIR-Spheres imaju blagi potencijal izazivanja preosjetljivosti u testiranjima na koži na životinjskom modelu.

9. NUSPOJAVE

Kada se bolesnik liječi odgovarajućom tehnikom, bez prekomjernog izlaganja bilo kojeg organa zračenju, česte nuspojave nakon primjene mikrosfera SIR-Spheres uključuju vrućicu, prolazno smanjenje hemoglobina, prolaznu trombocitopeniju, blago do umjereno abnormalne rezultate testova funkcije jetre (blago povećanje aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, bilirubina), bol u trbuhu, mučninu, povraćanje i proljev.

Moguće ozbiljne nuspojave uzrokovane visokom dozom zračenja

Akutni pankreatitis: uzrokuje trenutačnu jaku bol u trbuhu. Potvrđuje se scintigrafijom (SPECT) ili snimanjem PET uređajem abdomena i utvrđivanjem amilaze u serumu.

Radijacijski pneumonitis: uzrokuje jak neproduktivni kašalj. Potvrđuje se rendgenskim dokazivanjem pneumonitisa.

Akutni gastritis: uzrokuje bol u trbuhu. Potvrđuje se standardnim metodama dijagnoze želučanog ulkusa.

Akutni kolecistitis: uzrokuje jaku bol u gornjem abdomenu te njegovo liječenje može zahtijevati kolecistektomiju. Potvrditi odgovarajućim snimanjima.

Bolest jetre uzrokovana radioembolizacijom (REILD): REILD je rijetka komplikacija do koje dolazi nakon selektivne unutarnje radioterapije (SIRT). REILD karakterizira dobro definiran skup vremenskih, kliničkih, biokemijskih i histopatoloških nalaza. Obično se javlja oko 4 do 8 tjedana nakon SIRT-a, a klinički ga karakterizira žutica i asciti iako nema progresije tumora ili začepljenja žučnog kanala.

Tipična biokemijska slika REILD-a je povišeni bilirubin (> 3 mg/dl) u gotovo svim slučajevima, povišena alkalna fosfataza (ALP) i gama-glutamil transferaza (GTT) u većini slučajeva, popraćeno gotovo nikakvim promjenama vrijednosti

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

aminotransferaza (AST ili ALT). Ako se provodi biopsija jetre, tipična histološka slika je sinusoidalno začepljenje koje može nalikovati na vensko-okluzivnu bolest.

REILD se može javiti i u bolesnika koji imaju cirozu i u onih koji je nemaju.

Profilaktičkim liječenjem metilprednizolonom i ursodeoksikolnom kiselinom od dana SIRT-a i naredna dva mjeseca može se smanjiti incidencija REILD-a.

Za liječenje REILD-a može se razmotriti i upotreba niskomolekularnog heparina, ali kortikosteroidi i heparin bit će korisni samo ako se počnu upotrebljavati u vrlo ranoj fazi bolesti. Vidjeti i *Odjeljak 7. Upozorenja*.

10. ODABIR BOLESNIKA I PRETRAGE PRIJE LIJEČENJA

Za liječenje mikrosferama SIR-Spheres dolaze u obzir bolesnici s neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC) ili neoperabilnim metastatskim tumorom jetre iz primarnih kolorektalnih karcinoma koji ne reagiraju na kemoterapiju ili je ne podnose. Mogućnost sigurne resekcije tumora utvrđuje se pregledom karakteristika svakog pojedinačnog bolesnika, primjerice u okviru multidisciplinarnog tima za tumore. Smatra se da bolesnici ne reagiraju na kemoterapiju ili da je ne podnose nakon uzimanja barem jednog lijeka ili biološkog lijeka. Potencijalna korist selektivne unutarnje radioterapije za kontrolu bolesti unutar jetre ostvaruje se kod bolesnika s odgovarajućom vaskularnom anatomijom jetre i okolnog tkiva, relativno dobrom funkcijom jetre ili funkcionalnom rezervom jetre, niskim plućnim šantom i odgovarajućom propisanom aktivnosti.

10.1 Pretrage bolesnika prije liječenja mikrosferama SIR-Spheres

Prije liječenja, kako bi se osiguralo da je bolesnik prikladan kandidat za liječenje mikrosferama SIR-Spheres sa smolom itrij-90 i utvrdila odgovarajuća doza mikrosfera SIR-Spheres, obavljaju se sljedeće pretrage:

- angiografija jetre kako bi se utvrdila arterijska anatomija jetre
- snimanje ^{99m}Tc MAA kako bi se utvrdio postotak plućnog šanta i procijenilo izlaganje pluća dozi zračenja
- biokemijske pretrage funkcije jetre
- CT, PET/CT ili MR kako bi se utvrdio stadij bolesti te volumen pluća, tumora i jetre radi izračuna doze

10.2 Tehnika za obavljanje snimanja tehnecij-99m makroagregatom albumina unutar jetre

Kako biste procijenili arterijsku perfuziju jetre i frakciju radiofarmaceutskog biljega koji će proći kroz jetru i doći do pluća:

Ubrizgajte oko 150 MBq tehnecij-99m makroagregata albumina u jetrenu arteriju uz pomoć katetera.

Upotrijebite gama kameru širokog vidnog polja i snimite prsni koš i abdomen (s istim vremenom snimanja).

Iscrtajte područje interesa oko cijele jetre i cijelog plućnog krila kako biste dobili ukupne vrijednosti za plućno krilo i jetru.

10.3 Postupak izračuna plućnog šanta

Izračunajte frakciju plućnog šanta (L) koristeći se sljedećom jednačinom:

$$L = \left(\frac{\text{plućne vrijednosti}}{\text{jetrene vrijednosti} + \text{plućne vrijednosti}} \right)$$

Jednačina 1

Kako biste optimizirali omjer rizika i koristi za bolesnike koji primaju mikrosfere SIR-Spheres, potrebno je ograničiti izloženost pluća zračenju na ≤ 30 Gy. Procijenjena izloženost pluća zračenju izračunava se prema sljedećoj jednačini:

Aktivnost koja ima potencijal da dođe do plućnog krila.

$$A_{\text{plućno krilo}} = A_{\text{ukupno}} \times L$$

Jednačina 2

Gdje je:

$A_{\text{plućno krilo}}$ = aktivnost plućnog krila [GBq]
 A_{ukupno} = ukupna propisana aktivnost [GBq]
 L = frakcija plućnog šanta

Izračunata doza za plućno krilo ako određena količina aktivnosti dospije iz jetre u plućno krilo:

$$D_{\text{plućno krilo}} = \frac{49670 \times A_{\text{plućno krilo}}}{M_{\text{plućno krilo}}}$$

Jednačina 3

Gdje je:

$D_{\text{plućno krilo}}$ = doza za plućno krilo [Gy]
 $A_{\text{plućno krilo}}$ = aktivnost plućnog krila [GBq]
 $M_{\text{plućno krilo}}$ = masa plućnog krila [g]

11. IZRAČUN POJEDINAČNE DOZE

Postoje dvije prihvaćene metode za izračun doze zračenja za bolesnika, a to su model površine tijela (BSA) i model podjele.

11.1 Metoda izračuna površine tijela (BSA)

Pri upotrebi metode BSE aktivnost itrija-90 prilagođava se veličini tijela bolesnika i veličini tumora u jetri. Metoda BSA može se upotrebljavati pri liječenju obujma jednog režnja jetre i za liječenje cijele jetre.

Pristup kojim se mikrosferama SIR-Spheres liječi jedan režanj umjesto cijele jetre temelji se na prisutnosti vidljivih tumora na CT ili MR snimkama prije liječenja. Ako su tumori na jetri vidljivi samo u jednom režnju, mikrosfere SIR-Spheres trebaju se primijeniti samo na taj režanj, čime se kontralateralni režanj čuva od nepotrebnog unutarnjeg zračenja.

Najprije treba izračunati BSA uz pomoć sljedeće jednačine:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Jednačina 4

Gdje je:

BSA = površina tijela (BSA)
 H = visina u metrima
 W = težina u kilogramima

11.1.1 Izračun propisane aktivnosti na temelju BSA-a za liječenje cijele jetre i oba režnja

$$A_{\text{primjena}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{tumor}} + V_{\text{zdrava jetra}}} \right)$$

Jednačina 5

Gdje je:

A_{primjena} = aktivnost SIR-Spheres koju treba implantirati [GBq]
 V_{tumor} = volumen tumora
 $V_{\text{zdrava jetra}}$ = volumen tkiva koje nije zahvaćeno tumorom u liječenom volumenu

11.1.2 Izračun propisane aktivnosti na temelju BSA-a za liječenje jednog režnja ili superselektivno liječenje

U bolesnika koji mikrosfere SIR-Spheres primaju za liječenje jednog režnja ili dijela jetre, propisana aktivnost treba se smanjiti u skladu s veličinom dijela jetre koji se liječi.

$$A_{\text{primjena}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{liječeno}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{liječeno}}}{V_{\text{jetra}}} \right]$$

Jednačina 6

Gdje je:

A_{primjena} = aktivnost SIR-Spheres koju treba implantirati [GBq]
 V_{tumor} = volumen tumora u liječenom volumenu (tj. režnju)
 $V_{\text{liječeno}}$ = volumen tkiva koje nije zahvaćeno tumorom u liječenom volumenu (tj. režnju)
 V_{jetra} = ukupni volumen jetre, uključujući tumor
 BSA = površina tijela prema jednačini 5

11.2 Model podjele

Ova metoda uključuje odabir sigurnih doza zračenja za zdravu jetru i plućno krilo i implantaciju maksimalne aktivnosti koja neće prijeći ta ograničenja. Za dozu koju prima tumor ne postoji gornje ograničenje.

Model podjele trebao bi se upotrebljavati u slučajevima kad je masa tumora na određenom području u jetri. Ta tehnika zahtijeva dva mjerenja:

1. Mjerenje volumena tumora i perfundirane zdrave jetre utvrđene CT ili MR snimanjem
2. Mjerenje udjela aktivnosti tehnecij-99m makroagregata albumina u tumoru, perfundiranoj zdravoj jetri i plućnom krilu utvrđene snimanjem.

Stoga, je za izračun aktivnosti koja se treba implantirati potrebno:

- Utvrditi volumene zdrave perfundirane jetre i tumora i pretvoriti svaki od njih u masu²
- Utvrditi volumen plućnog krila i pretvoriti u masu³
- Upotrijebiti snimanje ^{99m}Tc MAA za određivanje aktivnosti u plućnom krilu, tumoru i perfundiranoj zdravoj jetri
- Utvrditi omjer aktivnosti u tumoru i normalne aktivnosti (TNR) koji se izračunava kao aktivnost po jedinici mase organa ili tkiva prema sljedećoj jednačini:

$$TNR = \frac{A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{prosječne vrijednosti ili aktivnost u tumoru}}{\text{prosječne vrijednosti ili aktivnost u perfundiranoj zdravoj jetri}}$$

Jednačina 7

Gdje je:

A_{tumor} = aktivnost u tumoru
 M_{tumor} = masa tumora
 A_{PNL} = aktivnost u perfundiranoj zdravoj jetri
 M_{PNL} = masa perfundirane zdrave jetre

Za izračun ukupne aktivnosti koja se treba implantirati, upotrijebite sljedeće jednačine. Pri izračunu potrebne aktivnosti treba doze za plućno krilo i zdravo tkivo uzeti kao ograničavajući faktor.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$A_{primjena} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Jednadžba 8

Gdje je:

$A_{primjena}$ = aktivnost SIR-Spheres koju treba implantirati [GBq]
 D_{PNL} = srednja apsorbirana doza u perfundiranoj zdravoj jetri [Gy]
 M_{tumor} = masa tumora [g]
 M_{PNL} = masa perfundirane zdrave jetre [g]
 L = frakcija plućnog šanta
 i

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Jednadžba 9

Gdje je:

D_{tumor} = željena apsorbirana doza u tumoru [Gy]

12. POSTUPAK PRIPREME DOZE

12.1 Dodatni pribor koji isporučuje Sirtex:

- V-bočica i igla s poklopcem 21 G (SIR-V001)
- Držač za V-bočicu (SIR-H001)
- Zaštita na štrcaljki (SIR-S001)

12.2 Dodatan potreban pribor:

- Sterilna voda za injekcije
- Dvije igle s otvorom za zrak i filterom 25G
- Štrcaljka 5 ml
- Komadići vate natopljeni alkoholom
- Kliješta
- Kalibrator doze (ionizacijska komora)
- Mjerač zračenja
- Pribor za slučaj kontaminacije zračenjem

12.3 Postupak pripreme doze

- Izvadite mikrosfere SIR-Spheres iz pakiranja, no ostavite staklenu bočicu za prijevoz u olovnom spremniku te je postavite na radnu površinu.
- Kliještima uklonite sredinu aluminijskog poklopca sa sterilne V-bočice i prebrišite pregradu komadićem vate natopljenim alkoholom.
- Postavite V-bočicu u držač za V-bočicu.
- Uvedite kratku iglu s filterom 25G kroz pregradu V-bočice na način da tek probušite pregradu i napravi otvor.
- Ostavite bočicu za prijevoz mikrosfera SIR-Spheres u olovnom spremniku i protresite ga kako biste resuspendirali mikrosfere SIR-Spheres. Resuspenzijom se osigurava da je otopina za pripremu doze homogena.
- Otvorite olovni spremnik i kliještima izvadite bočicu za prijevoz.
- Utvrđite ukupnu aktivnost mikrosfera SIR-Spheres u bočici za prijevoz koristeći kalibrator doze, a zatim vratite bočicu za prijevoz na mjesto u olovni spremnik.
- Utvrđite volumen koji je potrebno izvući kako bi se u određenog bolesnika primijenila predviđena aktivnost.
- Uklonite sredinu aluminijskog poklopca sa bočice za prijevoz mikrosfera SIR-Spheres i prebrišite pregradu komadićem vate natopljenim alkoholom.
- Uvedite iglu s filterom 25G kroz pregradu bočice za prijevoz kako biste napravili otvor, osiguravajući pritom da igla ne dolazi u doticaj sa sadržajem bočice za prijevoz.
- Upotrijebite štrcaljku sa zaštitom na kojoj je igla 21 G dugačka barem 70 mm kako biste probušili pregradu bočice za prijevoz mikrosfera SIR-Spheres te brzo povucite naprijed-nazad nekoliko puta kako biste temeljito izmiješali SIR-Spheres mikrosfere.

- Izvadite prethodno izračunati volumen.
- Provjerite dozu za bolesnika u V-bočici na način da kalibratorom doze ponovno izmjerite aktivnost u bočici za prijevoz te je prema potrebi ispravite.
- Premjestite aktivnost za određenog bolesnika u V-bočicu s otvorom smještenu u držač V-bočice.
- Uklonite otvor i postavite crni čep na probušeno mjesto.

Aktivnost za određenog bolesnika sada je spremna za prijenos u prostoriju za implantaciju SIR-Spheres mikrosfera.

13. POSTUPAK IMPLANTACIJE

Nužno je da liječnici prouče upute za rukovanje koje je sastavio Sirtex Medical Pty Ltd za primjenu mikrosfera smole SIR-Spheres prije implantacije.

13.1 Dodatni pribor koji isporučuje Sirtex:

- Komplet za primjenu (SIR-D001)
- Kutija za isporuku lijeka (SIR-B001)
- V-bočica (SIR-V001)
- Držač za V-bočicu (SIR-H001)

13.2 Dodatan potreban pribor:

- Dvije Luer Lock štrcaljke od 20 ml napunjene neioniziranim otopinom (ili 5 %-tnom otopinom glukoze/dekstroze ili vodom za injekcije).
 - Ne upotrebljavati fiziološku otopinu.
 - Ako se u bolesnika koji boluju od dijabetesa za implantaciju mikrosfera SIR-Spheres upotrebljava 5 %-tna otopina dekstroze/glukoze, potrebno je pratiti njihovo stanje kako ne bi došlo do hiperglikemije.
- Jedna Luer Lock štrcaljka od 20 ml napunjena neioniziranim kontrastnim sredstvom
- Mikrokateter
 - Mikrokateteri bi trebali imati unutarnji promjer od barem 0,53 mm (0,021") i vrh pod kutom od 45° za krvne žile s kutom ulaska od 90°.
- Sterilni upijajući materijal za zaštitu pribora za angiografiju
- Komadići vate natopljeni alkoholom
- Kliješta ili hemostat
- Mjerač zračenja
- Pribor za slučaj kontaminacije zračenjem

13.3 Postupak implantacije

Kateter za jetrenu arteriju umeće kvalificirani intervencijski radiolog uz usmjeravanje uz pomoć rendgena. Ta metoda omogućuje potpunu kontrolu nad smještajem katetera i rutinsko provjeravanje njegove pozicije za vrijeme cijelog postupka implantacije.

Ključno je da mikrosfere SIR-Spheres ne uđu u druge organe, a pogotovo u gušteraču, želudac ili dvanaesnik. Ako postoji ikakva mogućnost prolaska mikrosfera SIR-Spheres kroz gastroduodenalnu arteriju, prekinite implantaciju. Može biti korisno da se žile koje povezuju arterije i vene (šant žile) blokiraju intraluminalnom zavojnicom ili drugim sredstvom kako bi se spriječio ulazak mikrosfera SIR-Spheres u neciljane organe.

Napomena: Gotovo sve komplikacije upotrebe mikrosfera SIR-Spheres rezultat su njihova neciljanog ulaska u male krvne žile koje vode do gušterače, želuca ili dvanaesnika.

Radiolog mora redovito provjeravati poziciju katetera za vrijeme postupka kako bi osigurao da je on ispravno smješten i da neće doći do refluksa mikrosfera SIR-Spheres u druge organe. Provjera se provodi ubrizgavanjem kontrastnog sredstva kroz B cjevčicu seta za primjenu mikrosfera SIR-Spheres za vrijeme njihove ugradnje. Kontrastno sredstvo ne smije se ubrizgati kroz D cjevčicu.

Mikrosfere SIR-Spheres moraju se ubrizgavati sporo, ne brže od 5 ml po minuti. Brzo ubrizgavanje može dovesti do povećanja koncentracije mikrosfera SIR-Spheres, što može uzrokovati začepljenje mikrokaterata ili refluks u jetrenoj arteriji i refluks u druge organe. Po završetku postupka uklonite kateter.

14. RASTAVLJANJE

- Nakon dovršetka infuzije uklonite poklopac s kutije za isporuku lijeka.
- Nemojte odvojiti kateter bolesnika od seta cjevčica.
- Pažljivo uklonite kateter iz bolesnika dok je još pričvršćen na set za primjenu. Kateter pažljivo uklonite i oprezno njime rukujte jer bi mogao biti kontaminiran zračenjem. Namotajte kateter i zamotajte ga u sterilni ručnik.
- Nemojte ništa odvajati i hemostatom pritisnite igle prema dolje u V-bočicu sa zaštitom te je odložite (zajedno sa svim potencijalno kontaminiranim dodatnim priborom upotrijebljenim u postupku) u za to namijenjen spremnik za radioaktivni materijal.
- Radioaktivni materijali moraju se skladištiti u skladu s lokalnim propisima o skladištenju radioaktivnih materijala.

15. ČIŠĆENJE I ODLAGANJE OTPADA

- Nakon pripreme doze i njezine primjene, odgovarajućim mjeračem zračenja provjerite razine zračenja opreme i osoba kako biste osigurali kontrolu nad eventualnom kontaminacijom.
- Ako je oprema koja se može ponovno upotrijebiti (zaštita za štrcaljku ili kutija za primjenu) vidno zaprljana, očistite te površine na način da je poprsate otopinom za čišćenje (0,5 % natrijevog hipoklorita, NaOCl) dok nije u potpunosti mokra. Pustite da stoji 1 minutu. Brišite mekom krpom dok ne obrišete svu prljavštinu.
- Za dezinfekciju poprsajte sve površine 0,5 %-tnom otopinom NaOCl s udaljenosti od 15 – 20 cm (6 – 8") dok nisu u potpunosti mokre. Pustite da stoji barem 1 minutu. Zatim obrišite mekom krpom kako biste uklonili sve ostatke.
- Ne upotrebljavati sredstva za čišćenje na bazi alkohola ni abrazive na opremi za ponovnu upotrebu.
- Ne sterilizirati opremu za ponovnu upotrebu izlaganjem visokim temperaturama.
- Materijali kontaminirani radioaktivnim materijalom moraju se odlagati u skladu s lokalnim propisima o odlaganju radioaktivnih materijala.

16. ZAŠTITA OD ZRAČENJA

Potrebno je slijediti regulatorne smjernice i lokalne smjernice o upotrebi zračenja tijekom implantacije i skrbi nakon implantacije. Pravilno kalibriran mjerač zračenja mora uvijek biti dostupan pri rukovanju mikrosferama SIR-Spheres radi utvrđivanja i kontrole potencijalnih rizika od kontaminacije zračenjem.

U nastavku su navedene razine izloženosti izmjerene na uzorku termoluminiscentnim dozimetrom.

Tablica 1. – Doza izloženosti po bolesniku za pripremu implantata (tehničar)

	Trup mSv (mrem)	Leća oka mSv (mrem)	Ruke mSv (mrem)
Plića doza (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dublja doza (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Pod pretpostavkom rukovanja sredstvom od 3 GBq i pripreme doze u trajanju od 30 minuta. Subjekti su nosili termoluminiscentne dozimetre blizu zdjelice, na ovratniku košulje i radnom prstu.

Tablica 2. – Doza izloženosti po bolesniku za postupak implantacije (liječnik)

	Trup mSv (mrem)	Leća oka mSv (mrem)	Ruke mSv (mrem)
Plića doza (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dublja doza (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Pod pretpostavkom da je doza za bolesnika bila oko 2 GBq i da je ubrizgavanje doze trajalo 20 minuta.

Podaci o izloženosti dobiveni mjerenjem bolesnika kojima je implantirano u prosjeku 2,1 GBq oko 5 – 6 sati nakon implantacije na sljedećim udaljenostima od abdomena:

Tablica 3. – Izloženost nakon implantacije

Udaljenost	Izloženost
0,25 m	18,8 μ Sv/hr
0,5 m	9,2 μ Sv/hr
1,0 m	1,5 μ Sv/hr
2,0 m	0,4 μ Sv/hr
4,0 m	<0,1 μ Sv/hr

17. ISPRAVCI JEDNADŽBI U SKLADU S RASPADANJEM

Vrijeme poluraspada itrija-90 je 64,1 sat. Faktori raspadanja radioaktivnih tvari trebaju se uzeti u obzir pri pripremi doze za bolesnika kako bi se izračunala stvarna vrijednost radioaktivnosti.

Tablica 4. – Faktori raspadanja mikrosfera SIR-Spheres

Sati	Faktor raspadanja
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Oprez: Vrijeme početne kalibracije potrebno je pretvoriti u lokalno vrijeme korisnika.



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Švicarska

TABLICA SIMBOLA

SIMBOL	DEFINICIJA SIMBOLA
	Proizvođač
	Datum proizvodnje
	Pročitajte upute za upotrebu
	Oprez
	Upotrijebiti do
	Broj serije ili šarže
	Kataloški broj
	Serijski broj
	Količina
	Sterilizirano zračenjem
	Sterilizirano parom
	Ionizirajuće zračenje
	Samo za jednokratnu upotrebu. Označuje medicinski proizvod namijenjen za upotrebu samo na jednom bolesniku tijekom samo jednog postupka.

SIMBOL	DEFINICIJA SIMBOLA
	Ne ponovno sterilizirati
	Proizvod nije izrađen od lateksa od prirodnog kaučuka
	Ne upotrebljavati ako je pakiranje oštećeno
	Držati na suhom mjestu
	Ograničenje temperature
	Oprez: Prema saveznom zakonu SAD-a proizvod je moguće kupiti samo od liječnika ili na njegov recept.
	Uvoznik
	Ovlašteni zastupnik u Švicarskoj
	Ovlašteni zastupnik u Europskoj zajednici
	Oznaka CE + Identifikacijski broj prijavljenog tijela



Mikrosféry SIR-Spheres® (Mikrosféry yttrium-90) SIR-Y001

CZECH

1. POPIS

Mikrosféry SIR-Spheres sestávají z biokompatibilních mikrosfér obsahujících yttrium-90. Yttrium-90 je izotop o vysoké energii emitující čisté beta záření bez primárních emisí gama záření. Maximální energie beta částic je 2,27 MeV při průměrné energii 0,93 MeV. Poločas rozpadu je 64,1 hodiny. Maximální dosah záření v tkáni je 11 mm při průměrném dosahu 2,5 mm.

Mikrosféry SIR-Spheres se implantují do nádorů jater injekcí do a. hepatica pomocí katétru. Mikrosféry SIR-Spheres se v játrech distribuují nerovnoměrně, především vzhledem k jedinečným fyziologickým parametrům toku krve v arteriálním jaterním řečišti, poměru cévního zásobení tkáně nádoru a normálních jater a velikosti nádoru. V nádoru je obvykle vyšší hustota jednotkové distribuce mikrosfér SIR-Spheres než v normálních játrech. Hustota mikrosfér SIR-Spheres v nádoru může být až 6× přesahovat hustotu v normální tkáni jater. Obecně platí, že 1 GBq yttria 90/kg tkáně poskytuje dávku záření 49,67 Gy. Mikrosféry SIR-Spheres se po implantaci do jater nemetabolizují ani nevyklučují a zůstanou trvale v játrech. Každý prostředek je k použití u jednoho pacienta.

2. URČENÉ POUŽITÍ

Pryskyřičné mikrosféry SIR-Spheres s obsahem Y-90 jsou určeny k implantaci do nádorů jater prostřednictvím a. hepatica.

3. INDIKACE K POUŽITÍ

Pryskyřičné mikrosféry SIR-Spheres s obsahem Y-90 jsou indikovány k léčbě neresekovatelného hepatocelulárního karcinomu (HCC) a neresekovatelných jaterních metastáz primárního kolorektálního karcinomu u pacientů refrakterních na chemoterapii nebo netolerujících chemoterapii.

4. STAV PŘI DODÁNÍ

Mikrosféry SIR-Spheres se dodávají v injekční lahvičce s vodou pro injekci. Jedna injekční lahvička obsahuje 3 GBq $^{90}\text{Y} \pm 10\%$ (v době kalibrace) v celkem 5 ml vody pro injekci. Jedna injekční lahvička obsahuje 40–80 milionů mikrosfér o průměru mezi 20 a 60 μm . Injekční lahvička se dodává v olovené nádobce o minimální tloušťce 6,4 mm. Balení se skládá ze zapertované skleněné injekční lahvičky s mikrosférami SIR-Spheres v olovené nádobce a příbalového letáku v obalu typu A.

K použití u konkrétního pacienta se provádí příprava podle části 11.

Injekční lahvičku a její obsah je třeba skladovat v přepravní nádobě při pokojové teplotě (15–25 °C; 59–77 °F).

Datum kalibrace (pro radioaktivní obsah) a datum použitelnosti jsou vytištěny na štítku injekční lahvičky. Životnost mikrosfér SIR-Spheres končí 24 hodin po času kalibrace.

5. PŘÍSLUŠENSTVÍ

Příslušenství, které lze použít při přípravě dávky a implantaci:

- Zaváděcí souprava (SIR-D001)
- Lahvička s dnem ve tvaru V a krytá jehla 21 G (SIR-V001)
- Držák lahvičky s dnem ve tvaru V (SIR-H001)
- Zaváděcí box (SIR-B001)
- Stínění střičky (SIR-S001)

Tato příslušenství jsou určena k odstínění uživatele při přípravě dávky a k odstínění uživatele a pacienta při implantaci. Další bezpečnostní opatření pro uživatele, jejichž cílem je zajistit, že expozice záření je tak nízká, jak je rozumně dosažitelné (ALARA), jsou uvedena v částech 12–15.

6. KONTRAINDIKACE

Mikrosféry SIR-Spheres jsou u pacientů kontraindikovány v těchto situacích:

- historie zevní radioterapie jater;
- ascites nebo klinické selhání jater;
- výrazně abnormální funkční jaterní testy;
- celkový bilirubin $> 2,0 \text{ mg/dl}$ a/nebo albumin $< 3,0 \text{ g/dl}$;
- obdržená dávka absorbovaného záření do plic $\geq 30 \text{ Gy}$ (podle odhadu na základě vyšetření pomocí techneciem-99m značeného makroagregátu albuminu (^{99m}Tc MAA) popsaného v části 10);
- potenciální dráhy pro depozici mikrosfér do necílových orgánů, např. do žaludku, slinivky nebo střev, podle předběžného angiogramu;
- těhotenství.

7. VAROVÁNÍ

- **Zavedení mikrosfér SIR-Spheres do necílových oblastí**
Neúmyslné zavedení mikrosfér SIR-Spheres do mimojaterních struktur, jako např. žaludku, dvanáctníku, žlučníku nebo slinivky, může způsobit akutní bolest břicha, akutní gastritidu, akutní cholecystitidu, akutní pankreatitidu nebo peptický vřed. K prevenci necílového zavedení mikrosfér SIR-Spheres do mimojaterních struktur je třeba použít angiografickou techniku.
- **Radioembolizací indukované onemocnění jater (REILD)**
Nadměrná radiace do normálního jaterního parenchymu může mít za následek radioembolizací indukované onemocnění jater (radioembolization induced liver disease, REILD). Riziko REILD může také být vyšší u pacientů s preexistujícími jaterními onemocněními. Za níže uvedených klinických stavů je třeba zvážit redukci předepsané aktivity mikrosfér SIR-Spheres¹:
 - snížená funkční rezerva jater vzhledem ke steatóze, steatohepatitidě, hepatitidě nebo cirhóze;
 - zvýšená výchozí hladina bilirubinu;
 - anamnéza resekce jater;
 - anamnéza cílené léčby jater;
 - anamnéza extenzivní léčby systémovou chemoterapií a/nebo biologickou terapií.
- **Radiační pneumonitida**
Vysoká úroveň implantované radiace a/nebo nadměrný odvod do plic mohou vést k radiační pneumonitidě. Dávku radiace do plic je nutné omezit na $\leq 30 \text{ Gy}$ za jeden léčebný výkon a na $\leq 50 \text{ Gy}$ kumulativně.

• Jiné druhy nádorů

Bezpečnost, účinnost a profil přínosů a rizik mikrosfér SIR-Spheres při léčbě konkrétních druhů nádorů mimo indikace pro použití nebyly dosud stanoveny.

8. BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Bezpečnost a účinnost tohoto prostředku u těhotných nebo kojících žen a dětí nebyla stanovena.
- Vyšetření horní břišní krajiny metodou SPECT nebo PET lze provést ihned po implantaci mikrosfér SIR-Spheres. SPECT nebo PET detekci záření yttria-90 potvrdí umístění mikrosfér v játrech.
- Tento výrobek je radioaktivní. Na použití tohoto prostředku se vztahují právní předpisy, které je nutné při práci s ním dodržovat.
- Při práci s izotopem a pacientem je nutné na ochranu personálu používat akceptované techniky radiační ochrany.
- Po léčbě se u pacientů mohou vyskytnout žaludeční problémy, avšak den před implantací mikrosfér SIR-Spheres a následně podle potřeby lze k omezení žaludečních komplikací použít inhibitory protonové pumpy (PPI) nebo antagonisty H₂-receptorů (H₂ blokátory).
- Pacienti mohou ihned po podání mikrosfér SIR-Spheres pociťovat bolest břicha a může být nutné zajistit úlevu od bolesti.
- Mikrosféry SIR-Spheres prokázaly při kožním testování na zvířecím modelu mírný potenciál senzibilizace.

9. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Pokud je při léčbě pacienta použita správná technika a nedojde k nadměrnému ozáření žádného orgánu, jsou po obdržení mikrosfér SIR-Spheres častými nežádoucími účinky horečka, přechodné snížení hemoglobinu, přechodná trombocytopenie, mírné až střední abnormality jaterních testů (mírné zvýšení aspartátami-notransferázy, alkalické fosfatázy a bilirubinu), bolest břicha, nevolnost, zvracení a průjem.

Potenciální závažné nežádoucí příhody kvůli vysoké radiaci

Akutní pankreatitida: způsobuje okamžitou silnou bolest břicha. Ověřit SPECT nebo PET břicha a provést test na sérovou amylázu.

Radiační pneumonitida: způsobuje nadměrný neproduktivní kašel. Ověřit rentgenovým průkazem pneumonitidy.

Akutní gastritida: způsobuje bolest břicha. Ověřit standardními metodami diagnózy žaludečních vředů.

Akutní cholecystitida: způsobuje značnou bolest horní poloviny břicha a řešení může vyžadovat cholecystektomii. Ověřit příslušnými zobrazovacími vyšetřeními.

Radioembolizací indukované onemocnění jater (REILD): REILD je vzácnou komplikací selektivní vnitřní radiační terapie (selective internal radiation therapy, SIRT). REILD je charakterizováno dobře definovanou kombinací časových, klinických, biochemických a histopatologických nálezů. Obvykle se manifestuje přibližně 4 až 8 týdnů po SIRT a klinicky je charakterizováno ikterem a ascitem při absenci progresu nádoru a obstrukce žlučových cest.

Typickým biochemickým obrazem REILD je zvýšený bilirubin ($> 3 \text{ mg/dl}$) (v takřka všech případech) a zvýšená alkalická fosfatáza (ALP) a gama-glutamyltransferáza (GGT) (ve většině případů) v kombinaci s prakticky nulovou změnou transamináz (AST a ALT). Pokud je provedena

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

biopsie jater, typickým histologickým nálezem je sinusoidální obstrukce, která může připomínat venookluzivní onemocnění.

REILD se může vyskytnout u necirhotických i cirhotických pacientů.

Četnost výskytu REILD může snížit profylaktická léčba methylprednisolonem a kyselinou ursodeoxycholovou zahájená v den SIRT a podávaná po dobu dvou měsíců.

K léčbě REILD lze také zvážit nízkomolekulární heparin, ale léčba kortikosteroidy i heparinem je užitečná, pouze pokud je zahájena ve velmi časně fázi onemocnění. Viz též *varování v části 7*.

10. VÝBĚR A TESTOVÁNÍ PACIENTŮ PŘED LÉČBOU

Léčbu mikrosférami SIR-Spheres lze zvážit u pacientů s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) nebo neresekovatelnými jaterními metastázami primárního kolorektálního karcinomu refrakterních na chemoterapii nebo netolerujících chemoterapii. O možnosti bezpečně provést resekci nádoru (nádorů) je rozhodnuto na základě vyhodnocení individuálních charakteristik daného pacienta, např. formou multidisciplinární onkologické indikační komise. Pacienti jsou považováni za refrakterní na chemoterapii nebo netolerující chemoterapii po nejméně jednom přípravku nebo biologickém léku. Potenciální přínos selektivní vnitřní radiační terapie při léčbě jaterních onemocnění je realizován u pacientů s vhodnou cévní anatomii jater a okolních tkání, nízkým odvodem do plic a vhodným předpisem aktivity.

10.1 Vyšetření pacientů před léčbou mikrosférami SIR-Spheres

Před léčbou se provádějí níže uvedené testy, kterými se zaručí, že pacient je vhodným kandidátem léčby pryskyřičnými mikrosférami SIR-Spheres s obsahem Y-90, a stanoví se, jakou dávku mikrosfér SIR-Spheres je vhodné předepsat:

- angiografie jater k posouzení arteriální anatomie jater;
- sken s ^{99m}Tc značeným MAA ke stanovení procenta odvodu do plic k vyhodnocení expozice dávce radiace do plic;
- biochemické testy funkce jater;
- CT, PET/CT nebo MR ke stanovení rozsahu onemocnění a objemů plic, nádoru a jater pro dozimetrické výpočty.

10.2 Technika provedení intrahepatálního skenu s techneciem značeným MAA

Postup vyhodnocení arteriálního prokrvení jater a frakce radioindikátoru, která projde játry a uloží se v plicích:

Prostřednictvím katétru vstříknete do a. hepatica přibližně 150 MBq ^{99m}Tc značeného MAA.

Gama kamerou s velkým zorným polem poříďte snímky hrudníku a břicha (při stejné době akvizice).

Kolem celých jater a celé plicě zakreslete oblast zájmu (region of interest, ROI) a získejte celkové počty pro plic a játra.

10.3 Postup výpočtu odvodu do plic

Pomocí následujícího vzorce vypočítejte frakci odvodu do plic (L):

$$L = \left(\frac{\text{hodnota pro plic}}{\text{hodnota pro játra} + \text{hodnota pro plic}} \right)$$

Rovnice 1

V zájmu optimalizace poměru rizik a přínosů je třeba u pacientů, kterým jsou podávány mikrosféry SIR-Spheres, omezit radiační expozici plic ≤ 30 Gy. K výpočtu odhadované radiační expozice plic slouží tento vzorec:

Aktivita, která může potenciálně dosáhnout plic:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Rovnice 2

Kde:

$$\begin{aligned} A_{lung} &= \text{aktivita v plicích [GBq]} \\ A_{total} &= \text{celková předepsaná aktivita [GBq]} \\ L &= \text{frakce odvodu do plic} \end{aligned}$$

Výsledná dávka do plic vzhledem k odvodu určité aktivity z jater do plic:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Rovnice 3

Kde:

$$\begin{aligned} D_{lung} &= \text{dávka do plic [Gy]} \\ A_{lung} &= \text{aktivita v plicích [GBq]} \\ M_{lung} &= \text{hmotnost plic [g]} \end{aligned}$$

11. VÝPOČET INDIVIDUÁLNÍ DÁVKY

K výpočtu dávky záření na pacienta slouží dvě akceptované metody: model plochy povrchu těla (body surface area, BSA), a rozdělovací model.

11.1 Metoda plochy povrchu těla (BSA)

Metoda stanovení podle BSA upravuje aktivitu yttria-90 podle velikosti pacienta a velikosti nádoru v játrech. Metodu BSA lze použít při léčbě objemu jediného léčeného laloku i celých jater.

Přístup léčby laloku vs. celých jater mikrosférami SIR-Spheres vychází z přítomnosti viditelných nádorů na CT nebo MR snímcích pořízených před léčbou. Pokud jsou nádory jater vidět pouze v jednom laloku, mají se mikrosféry SIR-Spheres dodat jen do tohoto laloku a kontralaterální lalok je tak ušetřen nepotřebné vnitřní radiace.

Nejprve je potřeba stanovit podle níže uvedené rovnice BSA:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Rovnice 4

Kde:

$$\begin{aligned} BSA &= \text{plocha povrchu těla} \\ H &= \text{výška (m)} \\ W &= \text{hmotnost (kg)} \end{aligned}$$

11.1.1 Výpočet předepsané aktivity podle BSA pro léčbu celých jater / bilobární

$$A_{Admin} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{normal liver}} \right)$$

Rovnice 5

Kde:

$$\begin{aligned} A_{Admin} &= \text{aktivita mikrosfér SIR-Spheres k implantaci [GBq]} \\ V_{Tumor} &= \text{objem nádoru} \\ V_{Normal Liver} &= \text{objem nenádorové tkáně v léčeném objemu} \end{aligned}$$

11.1.2 Výpočet předepsané aktivity podle BSA pro lobární nebo superselektivní léčbu

U pacientů, u nichž je mikrosférami SIR-Spheres provedena léčba laloku nebo segmentu, je nutné předepsanou aktivitu redukovat podle velikosti léčené části jater.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Rovnice 6

Kde:

$$\begin{aligned} A_{Admin} &= \text{aktivita mikrosfér SIR-Spheres k implantaci [GBq]} \\ V_{Tumor} &= \text{objem nádoru v léčeném objemu (tj. laloku)} \\ V_{Treated} &= \text{objem nenádorové tkáně v léčeném objemu (tj. laloku)} \\ V_{Liver} &= \text{celkový objem celých jater včetně nádoru} \\ BSA &= \text{plocha povrchu těla podle rovnice č. 5} \end{aligned}$$

11.2 Rozdělovací model

Tato metoda spočívá ve výběru bezpečných dávek záření do normálních jater a plic a implantování maximální aktivity, která nepřekročí tyto limity. Pro dávku obdrženou nádorem neplatí žádný horní limit.

Rozdělovací model se používá, pouze pokud je masa nádoru v játrech jasně ohraničená. Tato technika vyžaduje provést dvě měření:

1. Měření objemu nádoru a normálních prokrvených jater na základě CT nebo MR skenu.
2. Měření poměru aktivity techneciem ^{99m} značeného MAA vychytaného nádorem, normálními prokrvenými játry a plicí stanovené zobrazováním.

K výpočtu aktivity, kterou je třeba implantovat, je tedy nezbytné:

- stanovit objemy normálních prokrvených jater a nádoru a převést je na hmotnost²;
- stanovit objem plic a převést ho na hmotnost³;
- pomocí skenu s ^{99m}Tc značeným MAA stanovit aktivitu v plicí, nádoru a prokrvených normálních játrech;
- stanovit poměr aktivity v nádoru / normální tkáni (tumor to normal activity ratio, TNR), který se vypočítá jako aktivita na jednotku hmotnosti orgánu nebo tkáně pomocí této rovnice:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

= $\frac{\text{průměrné hodnoty nebo aktivita v nádoru}}{\text{průměrné hodnoty nebo aktivita v normálních prokrvených játrech}}$

Rovnice 7

Kde:

$$\begin{aligned} A_{Tumor} &= \text{aktivita v nádoru} \\ M_{Tumor} &= \text{hmotnost nádoru} \\ A_{PNL} &= \text{aktivita v prokrvených normálních játrech} \\ M_{PNL} &= \text{hmotnost prokrvených normálních jater} \end{aligned}$$

K výpočtu celkové aktivity, která má být implantována, použijte níže uvedené rovnice. Požadovanou aktivitu je třeba vypočítat při zohlednění dávky do plic a do zdravé tkáně jako limitujících faktorů.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Rovnice 8

Kde:

$$\begin{aligned} A_{Admin} &= \text{aktivita mikrosfér SIR-Spheres k implantaci [GBq]} \\ D_{PNL} &= \text{průměrná dávka absorbovaná do prokrvených normálních jater [Gy]} \\ M_{Tumor} &= \text{hmotnost nádoru [g]} \\ M_{PNL} &= \text{hmotnost prokrvených normálních jater [g]} \\ L &= \text{frakce odvodu do plic} \end{aligned}$$

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$D_{\text{Tumor}} = \text{TNR} * D_{\text{PNL}}$$

Rovnice 9

Kde:

D_{Tumor} = požadovaná dávka absorbovaná do nádoru [Gy]

12. POSTUP PŘÍPRAVY DÁVKY

12.1 Příslušenství dodávané společností Sirtex:

- Lahvička s dnem ve tvaru V a krytá jehla 21 G (SIR-V001)
- Držák lahvičky s dnem ve tvaru V (SIR-H001)
- Stínění stříkačky (SIR-S001)

12.2 Další potřeby:

- Sterilní voda pro injekci
- Dvě odvětrávací jehly 25 G s filtry
- 5ml stříkačka
- Alkoholové tampony
- Kleště
- Měřič aktivity (ionizační komora)
- Měřidla pro monitorování záření
- Souprava pro případ úniku radioaktivního materiálu

12.3 Postup přípravy dávky

- Vybalte mikrosféry SIR-Spheres; skleněnou přepravní lahvičku ponechte v olovené nádobce a umístěte na pracovní plochu.
- Kleštěmi sejměte střed hliníkového uzávěru ze sterilní lahvičky s dnem ve tvaru V a oťete membránu alkoholovým tampónem.
- Umístěte lahvičku s dnem ve tvaru V do držáku lahvičky s dnem ve tvaru V.
- Propíchněte membránu lahvičky s dnem ve tvaru V krátkou jehlou velikosti 25 G s filtrem; jehlu zastavte, jakmile projde membránou a vytvoří se průduch.
- Ponechte přepravní lahvičku s mikrosférami SIR-Spheres v olovené nádobce a protře-páním mikrosféry SIR-Spheres resuspendujte. Resuspendováním se zajistí homogenita roztoku při přípravě dávky.
- Otevřete olovenou nádobku a kleštěmi vyjměte přepravní lahvičku.
- Stanovte celkovou aktivitu mikrosfér SIR-Spheres v přepravní lahvičce pomocí měřiče aktivity, potom přepravní lahvičku vraťte do olovené nádoby.
- Stanovte objem, který je třeba odebrat k zajištění zamýšlené aktivity specificky pro daného pacienta.
- Odstraňte střed hliníkového uzávěru přepravní lahvičky mikrosfér SIR-Spheres a oťete membránu alkoholovým tampónem.
- Propíchnutím membrány přepravní lahvičky jehlou velikosti 25 G s filtrem vytvořte průduch; dbejte, aby se jehla nedotkla obsahu přepravní lahvičky.
- Stíněnou stříkačkou s jehlou velikosti 21 G a minimální délky 70 mm propíchněte membránu přepravní lahvičky mikrosfér SIR-Spheres a několikrát rychlým natažením a vystříknutím mikrosféry SIR-Spheres důkladně promíchejte.
- Odeberte předem vypočítaný objem.
- Ověřte dávku pro pacienta v lahvičce s dnem ve tvaru V opakovaným změřením aktivity v přepravní lahvičce měřičem aktivity a v případě potřeby opravte.
- Aktivitu specifickou pro pacienta přeneste do odvětrávané lahvičky s dnem ve tvaru V v držáku lahvičky s dnem ve tvaru V.
- Odstraňte průduch a do otvoru bezpečně zasuňte černou zátku.

Aktivita specifická pro pacienta je nyní připravena k přepravě na sál, kde budou implantovány mikrosféry SIR-Spheres.

13. POSTUP IMPLANTACE

Lékaři si před implantováním tohoto prostředku musí prostudovat instruktážní příručku k implantování mikrosfér SIR-Spheres společnosti Sirtex Medical Pty Ltd.

13.1 Příslušenství dodávané společností Sirtex:

- Zaváděcí souprava (SIR-D001)
- Zaváděcí box (SIR-B001)
- Lahvička s dnem ve tvaru V (SIR-V001)
- Držák lahvičky s dnem ve tvaru V (SIR-H001)

13.2 Další potřeby:

- Dvě 20ml stříkačky s koncovkami Luer Lock naplněné neiontovým roztokem (buď 5% glukózou/dextrózou, nebo vodou pro injekci).
 - Nepoužívejte fyziologický roztok.
 - Pokud se k implantaci mikrosfér SIR-Spheres použije 5% glukóza/dextróza, je třeba u diabetických pacientů monitorovat, zda nedojde k hyperglykémii.
- Jedna 20ml stříkačka s koncovkou Luer Lock naplněná neiontovou kontrastní látkou
- Mikrokatétr
 - Mikrokatetry musí mít vnitřní průměr nejméně 0,53 mm (0,021") a možnost nastavit hrot pod úhlem 45° pro cévy se začátkem v 90° úhlu.
- Sterilní absorpční materiál k ochraně angioly
- Alkoholové tampony
- Kleště nebo peán
- Měřidla pro monitorování záření
- Souprava pro případ úniku radioaktivního materiálu

13.3 Postup implantace

Katétr do a. hepatica zavádí vyškolený intervenční radiolog pod skioskopickým naváděním. Tato metoda nabízí kompletní kontrolu nad tím, kam je přesně katétr umístěn, a umožňuje pravidelné kontrolování polohy katétru během implantace.

Je zásadně důležité mikrosféry SIR-Spheres nezavádět do jiných orgánů, zejména do slinivky, žaludku a dvanáctníku. Pokud existuje jakákoli možnost, že mikrosféry SIR-Spheres budou procházet a. gastroduodenalis, implantace se nesmí uskutečnit. V zájmu zamezení migrace mikrosfér SIR-Spheres do necilových orgánů může být vhodné cévní zkratky uzavřít intraluminální spirálkou nebo jiným prostředkem.

Poznámka: Prakticky všechny komplikace související s mikrosférami SIR-Spheres jsou způsobeny neúmyslným zavedením mikrosfér SIR-Spheres do drobných cév, které zasobují slinivku, žaludek nebo dvanáctník.

Radiolog musí během výkonu opakovaně kontrolovat, zda je katétr stále správně umístěn a zda nedochází ke zpětnému toku mikrosfér SIR-Spheres do jiných orgánů. To se provádí nástřikem kontrastní látky portem na lince B zaváděcí soupravy SIR-Spheres během zavádění mikrosfér SIR-Spheres. Kontrastní látka se nesmí podávat do portu na lince D.

Mikrosféry SIR-Spheres se musí podávat pomalu, maximální rychlostí 5 ml za minutu. Rychlé podání může vést k vyšší koncentraci suspenze mikrosfér SIR-Spheres, která může způsobit ucpaní mikrokatétru nebo zpětný tok a. hepatica a do jiných orgánů. Na konci výkonu se katétr vyjme.

14. MANIPULACE PO VÝKONU

- Po dokončení infuze sejměte víko ze zaváděcího boxu.
- Neodpojujte katétr použitý u pacienta od soupravy hadiček.
- Opatrně vytáhněte katétr z těla pacienta; zůstane přitom připojený k zaváděcí soupravě. Při vytáhnutí katétru a manipulaci s ním buďte opatrní, protože může být radioaktivně kontaminovaný. Katétr smotejte a zabalte do sterilní roušky.
- Nechte vše pospojované; jehly peánem zatlačte do do odstíněné lahvičky s dnem ve tvaru V a uložte (spolu se všemi potenciálně kontaminovanými potřebami použitými při výkonu) do vyhrazené nádoby na radioaktivní materiál.
- Radioaktivní materiály se musí skladovat v souladu s platnými předpisy pro skladování radioaktivních materiálů.

15. ÚKLID A LIKVIDACE ODPADU

- ◻ Po přípravě a zavedení dávky změřením zařízení a personálu vhodným měřidlem zkontrolujte, že bylo zabráněno úniku kontaminace.
- ◻ Pokud je viditelně znečištěné opakovaně použitelné příslušenství (tj. stínění stříkačky nebo zaváděcí box), vyčistěte povrchy nastříkáním čistícího roztoku (0,5% chlornan sodný, NaOCl), dokud nebudou zcela mokré. Nechte 1 minutu odstát. Otírejte měkkým hadříkem, dokud nebude odstraněno všechno viditelné znečištění.
- ◻ Dezinfekci provádějte nastříkáním 0,5% roztoku NaOCl ze vzdálenosti 15–20 cm (6–8 palců) na všechny povrchy, dokud nebudou zcela mokré. Nechte nejméně 1 minutu odstát. Potom měkkým hadříkem otřete veškeré reziduum.
- ◻ Na opakovaně použitelném příslušenství nepoužívejte alkoholové ani abrazivní čisticí prostředky.
- ◻ Opakovaně použitelné příslušenství se nepokoušejte tepelně sterilizovat.
- ◻ Materiály kontaminované radioaktivním materiálem se musí likvidovat v souladu s platnými předpisy pro likvidaci radioaktivních materiálů.

16. RADIAČNÍ BEZPEČNOST

Při implantaci a poimplantační péči je třeba dodržovat směrnice a místně platné pokyny ohledně využití radiace. Při manipulaci s mikrosférami SIR-Spheres musí ke zjištění a řešení potenciálních rizik radioaktivní kontaminace vždy být k dispozici řádně kalibrované měřidlo pro monitorování radiace.

Níže uvádíme příklady expozice pracovníků naměřené termoluminiscenční dozimetrií (TLD).

Tab. 1 – Dávka expozice na pacienta při přípravě implantátu (laborant)

	Trup mSv (mrem)	Oční čočka mSv (mrem)	Ruce mSv (mrem)
Povrchová dávka (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Hloubková dávka (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Za předpokladu manipulace s prostředkem o aktivitě 3 GBq a přípravě dávky po dobu 30 minut. Termoluminiscenční dozimetrie byly umístěny v blízkosti pánve, na klopě pláště a na prstu používané ruky.

Tab. 2 – Dávka expozice na pacienta při implantaci (lékař)

	Trup mSv (mrem)	Oční čočka mSv (mrem)	Ruce mSv (mrem)
Povrchová dávka (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Hlubková dávka (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Za předpokladu průměrné dávky pro pacienta o aktivitě 2 GBq a podávání injekce po dobu 20 minut.

Data o expozici od pacientů, kterým bylo implantováno průměrně 2,1 GBq, přibližně 5–6 hodin po implantaci v uvedených vzdálenostech od břicha pacienta:

Tab. 3 – Poimplantační expozice

Vzdálenost	Expozice
0,25 m	18,8 μ Sv/h
0,5 m	9,2 μ Sv/h
1,0 m	1,5 μ Sv/h
2,0 m	0,4 μ Sv/h
4,0 m	<0,1 μ Sv/h

17. KOREKCE NA ROZPAD

Fyzický poločas rozpadu yttria-90 je 64,1 hodiny. Faktory radioaktivního rozpadu je třeba pro výpočet skutečné přítomné radioaktivity aplikovat při přípravě dávky pro pacienta.

Tab. 4 – Faktory rozpadu mikrosfér SIR-Spheres

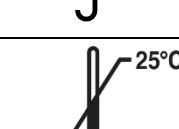
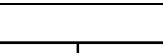
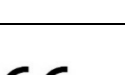
Hodiny	Faktor rozpadu
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Pozor: Čas počáteční kalibrace musí být převeden na místní čas uživatele.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Švýcarsko

TABULKA ZNAČEK	
ZNAČKA	DEFINICE ZNAČKY
	Výrobce
	Datum výroby
	Čtěte návod k použití
	Pozor
	Použít do data
	Kód dávky
	Katalogové číslo
	Výrobní číslo
	Množství
	Sterilizováno ozářením
	Sterilizováno párou
	Ionizující záření
	Pouze pro jedno použití. Označuje zdravotnický prostředek, který je určen k použití u jednoho pacienta během jediného výkonu.

ZNAČKA	DEFINICE ZNAČKY
	Neprovádět opětovnou sterilizaci
	Výrobek neobsahuje latex přírodního kaučuku
	Nepoužívat, jestliže je balení poškozeno
	Chránit před vlhkem
	Omezení teploty
	Pozor: Federální zákony USA dovolují prodej tohoto prostředku pouze lékařům nebo na lékařský předpis.
	Dovozce
	Zplnomocněný zástupce ve Švýcarsku
	Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství
	Označení CE + identifikační číslo oznamovacího subjektu



SIR-Spheres® mikrosfærer (Yttrium-90-mikrosfærer) **SIR-Y001**

DANISH

1. BESKRIVELSE

SIR-Spheres-mikrosfærer består af biokompatible mikrosfærer, der indeholder yttrium-90. Yttrium-90 er en ren betaemitterende højenergiisotop uden primær gammaemission. Beta-partiklernes maksimale energi er 2,27 MeV med et gennemsnit på 0,93 MeV. Halveringstiden er 64,1 timer. Det maksimale emissionsområde i væv er 11 mm med et gennemsnit på 2,5 mm.

SIR-Spheres-mikrosfærer implanteres i levertumorer ved injektion i leverarterien med et kateter. SIR-Spheres-mikrosfærer fordeler sig uensartet i leveren primært på grund af de unikke fysiologiske karakteristika ved blodgennemstrømningen i leverarterien, vævsvaskularitetens forhold mellem tumor og normal lever samt tumorstørrelse. Tumoren får sædvanligvis en højere densitet pr. enheds-distribution af SIR-Spheres-mikrosfærer end den normale lever. Densiteten af SIR-Spheres-mikrosfærer i tumoren kan være op til 5 til 6 gange så høj som det normale levervæv. Generelt leverer 1 GBq yttrium 90/kg væv det samme som en strålingsdosis på 49,67 Gy. Når SIR-Spheres-mikrosfærene implanteres i leveren, metaboliseres eller udskilles de ikke, og de forbliver permanent i leveren. Hver enhed er til brug på en enkelt patient.

2. TILSIGTET BRUG

SIR-Spheres-Y-90-resinmikrosfærer er beregnet til implantation i levertumorer via leverarterien.

3. INDIKATIONER FOR BRUG

SIR-Spheres Y-90-resinmikrosfærer er indiceret til behandling af ikke-resektabelt hepatocellulært carcinom (HCC) eller ikke-resektabel metastatiske levertumorer fra primær kolorektal cancer hos patienter, der er refraktære eller intolerante over for kemoterapi.

4. LEVERING

SIR-Spheres-mikrosfærer leveres i et hætteglas med vand til injektionsvæsker. Hvert hætteglas indeholder 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (på tidspunktet for kalibrering) til i alt 5 ml vand til injektionsvæsker. Hvert hætteglas indeholder 40-80 millioner mikrosfærer med en diameter mellem 20 og 60 mikrometer. Hætteglasset sendes i en blypotte, der er mindst 6,4 mm tyk. Pakken består af et krympforseglet hætteglas med SIR-Spheres-mikrosfærer i en blypotte og en indlægseddell i en type A-pakke.

Patientspecifikke aktiviteter forberedes i overensstemmelse med *Afsnit 11*.

Hætteglasset og dets indhold skal opbevares i sin transportbeholder ved stuetemperatur (15-25 °C; 59-77 °F).

Kalibreringsdatoen (til radioaktivt indhold) og udløbsoplysningerne er trykt på hætteglassets etiket. SIR-Spheres-mikrosfærernes levetid slutter 24 timer efter kalibreringen.

5. TILBEHØR

Tilbehør, der kan anvendes til dosisforberedelsen og implantationsindgrebet, omfatter:

- Indføringssæt (SIR-D001)
- V-hætteglas og 21 G kanylen med hætte (SIR-V001)
- V-hætteglassholder (SIR-H001)
- Indføringsboks (SIR-B001)
- Sprøjteskærm (SIR-S001)

Dette tilbehør er designet til at afskærme brugeren under dosisforberedelse såvel som brugeren og patienten under implantationsindgrebet. *Afsnit 12-15* indeholder ekstra sikkerhedsforanstaltninger for brugere for at sikre, at eksponering mod bestråling holdes så lav som rimeligt mulig.

6. KONTRAINDIKATIONER

SIR-Spheres-mikrosfærer er kontraindiceret hos patienter, som:

- tidligere har fået udvendig strålebehandling af leveren
- har ascites eller klinisk leversvigt
- har markant anormale leverfunktionstest
- har total bilirubin $> 2,0$ mg/dl og/eller albumin $< 3,0$ g/dl
- har ≥ 30 Gy absorberet strålingsdosis på lungerne, ifølge vurdering fra studie af Technetium-99m-makroaggregeret albumin (^{99m}Tc MAA), som er beskrevet i *afsnit 10*
- har angiogram til prævurdering, der påviser potentielle baner for aflejringer af mikrosfærer i ikke-målorganer såsom mave, bygspytkirtel eller tarm
- er gravide

7. ADVARSLER

• Ikke-målerelateret indgivelse af SIR-Spheres-mikrosfærer

Utløst indgivelse af SIR-Spheres-mikrosfærer i ekstrahepatiske strukturer såsom mave, duodenum, galdeblære eller bugspytkirtel kan resultere i strålingsskader af disse strukturer, herunder men ikke begrænset til akutte abdominalsmerter, akut gastritis, akut cholecystitis, akut pancreatitis og peptisk ulceration. Der skal anvendes angiografisk teknik for at forhindre ikke-målerelateret indgivelse af SIR-Spheres-mikrosfærer i eventuelle ekstrahepatiske strukturer.

• Radioembolisering induceret leversygdom (REILD)

For kraftig stråling af det normale leverparenkym kan resultere i REILD. Risikoen for REILD kan også være øget hos patienter med eksisterende leversygdom. Det skal overvejes at reducere den ordnede aktivitet af SIR-Spheres-mikrosfærer i følgende kliniske miljøer¹:

- Reduceret leverfunktionsreserve på grund af steatose, steatohepatitis, hepatitis eller cirrose
- Forhøjet bilirubinniveau ved baseline
- Tidligere hepatisk resektion
- Tidligere leverrettet terapi
- Omfattende tidligere behandling med systemisk kemoterapi og/eller biologiske terapier

• Strålingspneumonitis

Høje niveauer af planteret stråling og/eller kraftig shunting til lungen kan føre til strålings-pneumonitis. Lungestrålingsdosen skal begrænses til ≤ 30 Gy for en enkelt behandlings-session og ≤ 50 Gy kumulativ dosis.

• Andre tumortyper

Sikkerheds-, ydeevne- og fordel-risikoprofilen for SIR-Spheres ved behandling af særlige tumortyper uden for indikationerne for brug er endnu ikke klarlagt.

8. FORHOLDSREGLER

- Der er ikke fastlagt sikkerhed og effektivitet for denne enhed hos gravide kvinder, ammende mødre eller børn.
- Der kan foretages en SPECT- eller PET-scanning af øvre abdomen omgående efter implantation af SIR-Spheres-mikrosfærer. SPECT- eller PET-scanningen vil detektere stråling fra yttrium-90 for at bekræfte placering af mikrosfærene i leveren.
- Produktet er radioaktivt. Brugen af denne enhed er reguleret, og lokale bestemmelser skal følges ved håndtering af enheden.
- Accepterede teknikker til strålingsbeskyttelse skal anvendes for at beskytte personale ved håndtering af både isotopen og patienten.
- Patienter kan opleve gastriske problemer efter behandling, men der kan anvendes protonpumpeinhibitorer (PPI) eller histamin-H2-receptorantagonister (H2-blokerende stoffer) dagen før implantationen af SIR-Spheres-mikrosfærer og fortsat efter behov for at reducere gastriske komplikationer.
- Patienter kan opleve abdominalsmerter umiddelbart efter administration af SIR-Spheres-mikrosfærer, og smertelindring kan være påkrævet.
- SIR-Spheres-mikrosfærer påviste et mildt sensibiliseringspotentiale ved dermal testning på dyr.

9. BIVIRKNINGER

Når patienten behandles med korrekt teknik uden kraftig stråling af noget organ, er de almindelige bivirkninger efter modtagelse af SIR-Spheres-mikrosfærene feber, forbigående fald i hæmoglobin, forbigående trombocytopeni, let til moderat abnormitet i leverfunktionstest (let stigning i aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase, bilirubin), abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarré.

Potentielle alvorlige komplikationer på grund af høj stråling

Akut pancreatitis: forårsager omgående alvorlige mavesmerter. Verificer med SPECT eller PET af abdomen og test for serumamylase.

Strålingspneumonitis: forårsager kraftig ikke-produktivt hoste. Verificer tegn på pneumonitis med røntgen.

Akut gastritis: forårsager abdominalsmerter. Verificer med standardmetoder for at diagnosticere gastrisk ulceration.

Akut cholecystitis: forårsager markante smerter i øvre abdomen og kan kræve kolecystektomi til resolution. Verificer med passende billedundersøgelser.

Radioembolisering induceret leversygdom (REILD): REILD er en sjælden komplikation efter selektiv intern strålebehandling (SIRT). REILD er karakteriseret af en veldefineret konstellation af temporale, kliniske, biokemiske og histopatologiske fund. Den manifesterer sig typisk ca. 4 til 8 uger efter SIRT og karakteriseres klinisk af gulsot og ascites ved fravær af tumorvækst eller galdegangsobstruktion.

Det typiske biokemiske billede af REILD er forhøjet bilirubin (> 3 mg/dl) i næsten alle tilfælde, forhøjet alkalisk fosfatase (ALP) og gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) i de fleste tilfælde, ledsaget af praktisk talt ingen ændring i transaminaserne (ASAT og ALAT). Hvis der

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

foretages leverbiopsi, er den typiske histologiske forekomst af sinusoidal obstruktion, der kan ligne veno-okklusiv sygdom.

REILD kan forekomme hos både ikke-cirrotiske og cirrotiske patienter.

Profylaktisk behandling med methylprednisolon og ursodeoxycholsyre startende på dagen for SIRT og fortsat i to måneder kan reducere forekomsten af REILD.

I behandlingen af REILD kan heparin med lav molekylervægt også overvejes, men både kortikosteroider og heparin kan kun være nyttig, hvis behandlingen indledes meget tidligt i sygdomsforløbet. Se også *afsnit 7 Advarsler*.

10. PATIENTUDVÆLGELSE OG TESTNING FØR BEHANDLING

Patienter med ikke-resektabelt hepatocellulært carcinom (HCC) eller ikke-resektabel metastatiske levertumorer fra primær kolorektal cancer, der er refraktære eller intolerante over for kemoterapi, kan komme i betragtning til behandling med SIR-Spheres. Muligheden for sikkert at kunne udføre resection af tumor(er) bestemmes ved gennemgang af individuelle patientkarakteristika, f.eks. under en multidisciplinær tumorkonference (MDT). Patienterne betragtes som værende refraktære eller intolerante over for kemoterapi efter mindst et lægemiddel eller biologisk præparat. Den potentielle fordel ved selektiv intern strålebehandling til sygdomskontrol i leveren opnås hos patienter med velegnet vaskulær anatomi af leveren og det omgivende væv, relativ god leverfunktion eller funktionel leverreserve, lav lungeshunt og passende ordning af aktivitet.

10.1 Patienttest før behandling med SIR-Spheres-mikrosfærer

Følgende test udføres før behandling for at sikre, at patienten egner sig til behandling med SIR-Spheres Y-90-resinmikrosfærer og bestemmer en passende dosis SIR-Spheres til ordning:

- Et angiogram af leveren for at klarlægge leverens arterieanatomi
- ^{99m}Tc MAA-scanning for at bestemme den procentuelle lungeshunt til evaluering af dosiseksponering af lungestråling
- Biokemisk test af leverfunktion
- CT, PET/CT eller MR for at bestemme omfanget af sygdommen, lungen, tumoren og levervolumener til beregning af dosimetri

10.2 Teknik for udførelse af intrahepatisk technetium-MMA-scanning

For at vurdere arteriel perfusion af leveren og den fraktion af radiofarmaceutisk sporstof, der passerer gennem leveren og lejr i lungerne:

Indjicer ca. 150 MBq ^{99m}Tc MAA i leverarterien via et kateter.

Anvend et gammakamera med et stort synsfelt, og tag billeder af thorax og abdomen (med samme samplingstid).

Tegn interesseområder (ROI) omkring hele leveren og hele lungen og få det samlede tal for lungen og leveren.

10.3 Procedure for beregning af lungeshunt

Beregn lungeshuntfraktionen (L) med følgende formel:

$$L = \left(\frac{\text{Lungetal}}{\text{Levertal} + \text{Lungetal}} \right)$$

Ligning 1

For at optimere risikoen versus fordelene for patienter, der modtager SIR-Spheres-mikrosfærer, er det nødvendigt at begrænse stråleeksponeringen til lungerne til ≤ 30 Gy. Beregningen af skønnet stråleeksponering til lungerne gives med følgende formel:

Aktivitet, der potentielt kan nå lungen:

$$A_{\text{lunge}} = A_{\text{alt}} \times L$$

Ligning 2

Hvor:
 A_{lunge} = lungeaktivitet [GBq]
 A_{alt} = samlet ordineret aktivitet [GBq]
 L = lungeshuntfraktion

Den resulterende lungedosis, under forudsætning af at en given aktivitetsmængde flytter fra leveren til lungen:

$$D_{\text{lunge}} = \frac{49670 \times A_{\text{lunge}}}{M_{\text{lunge}}}$$

Ligning 3

Hvor:
 D_{lunge} = lungedosis [Gy]
 A_{lunge} = lungeaktivitet [GBq]
 M_{lunge} = lungemasse [g]

11. BEREGNING AF INDIVIDUEL DOSIS

Der er to accepterede metoder til beregning af patientstråledosis, nemlig kropsoverfladeareal- (BSA) modellen og partitionsmodellen.

11.1 Kropsoverfladeareal- (BSA) metoden

BSA-metoden varierer yttrium-90-aktivitet i henhold til patientens størrelse og tumorens størrelse i leveren. BSA-metoden kan anvendes ved behandling af volumenen af en enkelt behandlet lap såvel som volumenen af hele leveren.

Frengangsmåden med lapbehandling versus behandling af hele leveren med SIR-Spheres-mikrosfærer er baseret på forekomsten af synlige tumorer på CT- eller MR-scanning før behandling. Hvis der kun er synlige levertumorer i en lap, skal SIR-Spheres-mikrosfærerne kun indgives i den pågældende lap og følgelig skåne den kontralaterale lap mod unødvendig intern stråling.

BSA skal bestemmes først og beregnes med følgende ligning:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Ligning 4

Hvor:
 BSA = kropsoverfladeareal
 H = højde i meter
 W = vægt i kilogram

11.1.1 Beregning af BSA-ordineret aktivitet for behandling af hele leveren/bilobar behandling

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{tumor}} + V_{\text{normal lever}}} \right)$$

Ligning 5

Hvor:
 A_{Admin} = SIR-Spheres-aktivitet til implantation [GBq]
 V_{tumor} = tumorvolumen
 $V_{\text{normal lever}}$ = volumen af ikke-tumurvæv i den behandlede volumen

11.1.2 Beregning af BSA-ordineret aktivitet for lobar eller superselektiv behandling

Hos patienter, som modtager lap- eller segmentbehandling med SIR-Spheres-mikrosfærer, skal den ordinerede aktivitet reduceres i overensstemmelse med størrelsen på den del af leveren, der behandles.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{behandlet}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{behandlet}}}{V_{\text{lever}}} \right]$$

Ligning 6

Hvor:
 A_{Admin} = SIR-Spheres-aktivitet til implantation [GBq]
 V_{tumor} = tumorvolumen i behandlet volumen (dvs. lap)
 $V_{\text{behandlet}}$ = volumen af ikke-tumurvæv i den behandlede volumen (dvs. lap)
 V_{lever} = samlet volumen af hele leveren, herunder tumor
 BSA = kropsoverfladeareal ifølge ligning 5

11.2 Partitionsmodel

Denne metode involverer valg af sikre strålingsdoser til den normale lever og lunge samt implantation af den maksimale aktivitet, der ikke vil overskride disse grænser. Dosen, der gives til tumoren, har ingen øvre grænse.

Partitionsmodellen skal anvendes, hvor tumormassen er et velafgrænset område i leveren. Teknikken kræver, at der foretages to målinger:

1. Måling af volumenen af tumor og normal perfunderet lever bestemt ud fra en CT- eller MR-scanning
2. Måling af de mængdeforhold for ^{99m}Tc MAA-aktivitet, der lejr sig i tumoren, den normale, perfunderede lever og lunge bestemt ud fra scanning.

For at beregne den aktivitet, der skal implanteres, er det derfor nødvendigt at:

- bestemme volumenerne af den normale, perfunderede lever og tumor og konvertere hver volumen til masse²
- bestemme volumenen af lungen og konvertere den til masse³
- bestemme aktiviteten i lungen, tumoren og den perfunderede, normale lever ved hjælp af ^{99m}Tc MAA-scanningen
- bestemme forholdet mellem tumor og normal aktivitet beregnet som aktivitet pr. masseenhed organ eller væv ved hjælp af følgende ligning:

$$TNR = \frac{A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{gennemsnitstal eller -aktivitet i tumor}}{\text{gennemsnitstal eller -aktivitet i perfunderet, normal lever}}$$

Ligning 7

Hvor:
 A_{tumor} = aktivitet i tumor
 M_{tumor} = tumormasse
 A_{PNL} = aktivitet i den perfunderede, normale lever
 M_{PNL} = perfunderet, normal levermasse

Anvend følgende ligninger til at beregne den samlede aktivitet, der skal implanteres. Den påkrævede aktivitet skal beregnes for at tage højde for lungedosen og de normale vævsdoser som de begrænsende faktorer.

$$A_{\text{Admin}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR \times M_{\text{tumor}} + M_{\text{PNL}})}{49670 \times (1 - L)}$$

Ligning 8

Hvor:
 A_{Admin} = SIR-Spheres-aktivitet til implantation [GBq]
 D_{PNL} = Gennemsnitlig absorberet dosis til perfunderet, normal lever [Gy]
 M_{tumor} = tumormasse [g]
 M_{PNL} = perfunderet, normal levermasse [g]
 L = lungeshuntfraktion

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

og

$$D_{\text{tumor}} = TNR * D_{PNL}$$

Ligning 9

Hvor:

D_{tumor} [Gy] = ønsket absorberet dosis til tumor

12. PROCEDURE FOR FORBEREDELSE AF DOSIS

12.1 Tilbehør leveret af Sirtex:

- V-hætteglasses og 21 G kanyler med hætte (SIR-V001)
- V-hætteglassesholder (SIR-H001)
- Sprøjteskærm (SIR-S001)

12.2 Yderligere nødvendigt udstyr:

- Sterilt vand til injektionsvæsker
- To 25 G ventilationskanyler med filtre
- 5 ml sprøjte
- Spritvatpinde
- Pincet
- Dosiskalibrator (ionkammer)
- Strålingsundersøgelsesmåler
- Strålingsspildsæt

12.3 Procedure for forberedelse af dosis

- a. Pak SIR-Spheres-mikrosfærene ud, lad forsendelseshætteglasseset blive i blypotten og anbring den på arbejdsbordet.
- b. Fjern midten af aluminiumsforseglingen fra det sterile v-hætteglasses med en pincet, og aftør septum med en spritvatpind.
- c. Anbring v-hætteglasseset i v-hætteglassesholderen.
- d. Indfør en kort 25 gauge kanyler med filter gennem septum på v-hætteglasseset, indtil den lige perforerer septum for at skabe afluftning.
- e. Lad forsendelseshætteglasseset med SIR-Spheres-mikrosfærer blive i blypotten, og ryst det for at resuspendere SIR-Spheres-mikrosfærene. Resuspension sikrer en homogen opløsning til forberedelse af dosis.
- f. Åbn blypotten, og fjern forsendelseshætteglasseset med pincet.
- g. Bestem SIR-Spheres-mikrosfærernes samlede aktivitet i forsendelseshætteglasseset med en dosiskalibrator, og sæt derefter forsendelseshætteglasseset ned i blypotten igen.
- h. Bestem den volumen, der skal trækkes ud for at opnå den tilsigtede patientspecifikke aktivitet.
- i. Fjern midten af aluminiumsforseglingen fra forsendelseshætteglasseset med SIR-Spheres-mikrosfærer, og aftør septum med en spritvatpind.
- j. Indfør en 25 gauge kanyler med filter gennem septum på forsendelseshætteglasseset for at skabe afluftning, og sørg for, at kanylen ikke kommer i kontakt med indholdet i forsendelseshætteglasseset.
- k. Anvend en afskærmet sprøjte med en 21 gauge kanyler, der er mindst 70 mm lang, for at punktere septum på forsendelseshætteglasseset med SIR-Spheres-mikrosfærer, og træk hurtigt frem og tilbage adskillige gange for at blande SIR-Spheres-mikrosfærene grundigt.
- l. Træk den beregnede volumen ud.
- m. Verificer patientdosen i v-hætteglasseset ved igen at måle aktiviteten i forsendelseshætteglasseset med dosiskalibratoren, og korrigér efter behov.

- n. Overfør den patientspecifikke aktivitet i det afluftede v-hætteglasses til v-hætteglassesholderen.
- o. Fjern ventilationen, og sæt den sorte prop forsvarligt fast i åbningen.

Den patientspecifikke aktivitet er nu klar til transport til SIR-Spheres-mikrosfærernes implantationsrum.

13. IMPLANTATIONSPROCEDURE

Lægerne skal konsultere træningsvejledningen fra Sirtex Medical Pty Ltd vedrørende indføring af SIR-Spheres-mikrosfærer før forsøg på at implantere denne enhed.

13.1 Tilbehør leveret af Sirtex:

- Indføringsssæt (SIR-D001)
- Indføringsboks (SIR-B001)
- V-hætteglasses (SIR-V001)
- V-hætteglassesholder (SIR-H001)

13.2 Yderligere nødvendigt udstyr:

- To 20 ml luer-lock-sprøjter fyldt med opløsning uden ioner (enten 5 % glukose/dextrose eller vand til injektionsvæsker).
 - Anvend ikke saltvand
 - Patienter med diabetes skal overvåges for hyperglykæmi, hvis der anvendes 5 % dextrose/glukose til at implantere SIR-Spheres
- En 20 ml luer-lock-sprøjte fyldt med kontrastmiddel uden ioner
- Mikrokaterer
 - Mikrokaterene skal have en indre diameter på mindst 0,53 mm (0,021 tomme) og en spidskonfiguration på 45° for kar med en oprindelig vinkel på 90°.
- Sterilt absorberende materiale til beskyttelse af angiografistue
- Spritvatpinde
- Pincet eller arterieklemme
- Strålingsundersøgelsesmåler
- Strålingsspildsæt

13.3 Implantationsprocedure

Kateretret til leverarterien indføres af en erfaren interventionsradiolog under røntgenvejledning. Denne metode muliggør fuldstændig kontrol over nøjagtigt hvor kateretret anlægges og muliggør rutinekontrol af kateretpositionen under hele implantationsindgrebet.

Det er af afgørende betydning, at SIR-Spheres-mikrosfærene ikke indgives i andre organer, i særdeleshed bygspytkirtel, mave eller duodenum. Hvis der er nogen risiko for, at SIR-Spheres-mikrosfærene passerer ned i den gastroduodenale arterie (GDA), må implantationen ikke fortsætte. Det kan være bedst at blokere shuntingkarrene med en intraluminal spiral eller et andet middel for at forhindre, at SIR-Spheres-mikrosfærene passerer videre til ikke-målorganer.

Bemærk: Stort set alle komplikationer fra SIR-Spheres-mikrosfærer opstår på grund af en utilsigtet indgivelse af SIR-Spheres-mikrosfærer til små blodkar, der går til bugspytkirtel, mave eller duodenum.

Radiologen skal gentagne gange kontrollere kateretpositionen under indgrebet for at sikre, at det forbliver korrekt anlagt, og at der ikke sker tilbageløb af SIR-Spheres-mikrosfærer til andre organer. Dette gøres ved at injicere kontrastmiddel gennem B-linjeporten på SIR-Spheres-indførings-sættet under indgivelse af SIR-Spheres-mikrosfærer. Der må ikke indgives kontrastmiddel gennem D-linjeporten.

SIR-Spheres-mikrosfærene skal indgives langsomt ved en hastighed på maksimalt 5 ml i minuttet. Hurtig indgivelse kan resultere i en mere koncentreret suspension af SIR-Spheres, der kan forårsage tilstopning i mikrokateretret eller tilbageløb ned i leverarterien og andre organer. Ved afslutningen af indgrebet fjernes kateretret.

14. DEMONTERING

- Når infusionen er færdig, tages låget af indføringsboksen.
- Kobl ikke patientkateretret fra slangesættet.
- Fjern forsigtigt kateretret fra patienten, mens denne stadig er sluttet til indførings-sættet. Udvis forsigtighed ved fjernelse og håndtering af kateretret, da det kan være kontamineret med radioaktivitet. Oprul kateretret, og pak det ind i et sterilt håndklæde.
- Lad alt være tilsluttet, brug en arterieklemme til at skubbe kanylerne ned i det afskærmede v-hætteglasses, og anbring det (sammen med alt potentielt kontamineret proceduretilbehør) i den dertil indrettede beholder til radioaktivt materiale.
- Radioaktive materialer skal opbevares i overensstemmelse med lokale bestemmelser for opbevaring af radioaktive materialer.

15. RENGØRING OG BORTSKAFFELSE AF AFFALD

- Efter dosisforberedelse og indgivelse undersøges udstyr og personer med en passende strålingsundersøgelsesmåler for at sikre, at al kontaminering er under kontrol.
- Hvis genanvendeligt tilbehør (dvs. sprøjteskærm eller indføringsboks) er synligt tilsudset, rengøres overfladerne ved at sprøjte med en rengøringsopløsning (0,5 % natriumhypoklorit, NaOCl), indtil de er helt våde. Lad dem henstå i 1 minut. Aftør med en blød klud, indtil alt synligt snavs er fjernet.
- Desinficer ved at sprøjte alle overflader med 0,5 % NaOCl-opløsning i en afstand af 15-20 cm (6-8 tommer), indtil de er helt våde. Lad dem henstå i mindst 1 minut. Aftør derefter med en blød klud for at fjerne eventuelle rester.
- Anvend ikke alkoholbaserede rengøringsmidler eller skuremidler på det genanvendelige tilbehør.
- Forsøg ikke at varmestertilisere det genanvendelige tilbehør.
- Materialer, der er kontamineret med radioaktivt materiale, skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser for bortskaffelse af radioaktive materialer.

16. STRÅLINGSSIKKERHED

Retningslinjer for regulatorisk og lokal brug af stråling skal følges vedrørende implantation og behandling efter implantation. Der skal altid være en korrekt kalibreret strålingsundersøgelsesmåler til rådighed ved håndtering af SIR-Spheres for at identificere og kontrollere risikoen for potentiel radioaktiv kontaminering.

Følgende er målte prøveeksponeringer af termoluminescensdosimetri (TLD) på personale.

Tabel 1 – Eksponeringsdosis pr. patient for forberedelse til implantation (teknolog)

	Krop mSv (mrem)	Øjenlinse mSv (mrem)	Hænder mSv (mrem)
Lav dosis (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dyb dosis (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Under antagelse af håndtering af en enhed på 3 GBq og en dosisforberedelsestid på 30 minutter. Der blev båret TLD'er nær bækket, på skjorteop-slaget og på arbejdsfingern.

Tabel 2 – Eksponeringsdosis pr. patient for implantationsindgreb (læge)

	Krop mSv (mrem)	Øjenlinse mSv (mrem)	Hænder mSv (mrem)
Lav dosis (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dyb dosis (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Under antagelse af en gennemsnitlig patientdosis på ca. 2 GBq og en dosisinjektionstid på 20 minutter.

Eksponeringsdata fra patienter, der er implanteret med gennemsnitligt 2,1 GBq ca. 5-6 timer efter implantation ved følgende afstande fra patientens abdomen:

Tabel 3 – Eksponering efter implantation

Afstand	Eksponering
0,25 m	18,8 µSv/t
0,5 m	9,2 µSv/t
1,0 m	1,5 µSv/t
2,0 m	0,4 µSv/t
4,0 m	< 0,1 µSv/t

17. KORREKTION FOR FORFALD

Den fysiske halveringstid for yttrium-90 er 64,1 timer. Der skal anvendes radioaktive forfaldsfaktorer på tidspunktet for forberedelse af patientdosis for at beregne den sande værdi af tilstedeværende radioaktivitet.

Tabel 4 – Forfaldsfaktorer for SIR-Spheres-mikrosfærer

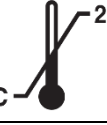
Timer	Forfaldsfaktor
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772
Forsigtig: Tiden for den indledende kalibrering skal konverteres til brugerens lokaltid.	

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Schweiz

SYMBOLTABEL

SYMBOL	SYMBOL-DEFINITION
	Producent
	Fremstillingsdato
	Se brugsanvisningen
	Forsigtig
	Udløbsdato
	Lot- eller batchkode
	Katalognummer
	Serienummer
	Antal
	Steriliseret med stråling
	Steriliseret med damp
	Ioniserende stråling
	Kun til engangsbrug. Indikerer medicinsk udstyr, der er beregnet til brug på en enkelt patient under en enkelt procedure.

SYMBOL	SYMBOL-DEFINITION
	Må ikke resteriliseres
	Produktet er ikke fremstillet med naturgummilætex
	Må ikke anvendes, hvis pakken er beskadiget
	Opbevares tørt
	Temperaturgrænse
	Forsigtig: I henhold til gældende lov (USA) må denne enhed kun forhandles til eller ordineres af en læge
	Importør
	Autoriseret repræsentant i Schweiz
	Autoriseret repræsentant i EU
	CE-mærke + identifikationsnummer på det bemyndigede organ



SIR-Spheres®-microbolletjes (yttrium-90-microbolletjes) **SIR-Y001**

DUTCH

1. BESCHRIJVING

SIR-Spheres-microbolletjes bestaan uit biocompatibele microbolletjes die yttrium-90 bevatten. Yttrium-90 is een isotoop met hoogenergetische, zuivere bètastraling en geen primaire gammastraling. De maximale energie van de bètadeeltjes is 2,27 MeV met een gemiddelde van 0,93 MeV. De halfwaardetijd is 64,1 uur. Het maximale stralingsbereik in weefsel is 11 mm met een gemiddelde van 2,5 mm.

SIR-Spheres-microbolletjes worden in levertumoren geïmplant met een injectie in de arteria hepatica met behulp van een katheter. SIR-Spheres-microbolletjes worden in de lever ongelijkmatig verdeeld, voornamelijk als gevolg van de unieke fysiologische kenmerken van de stroming door de arteria hepatica, de verhouding tussen de weefselvascularisatie van de tumor en de normale lever, en de grootte van de tumor. De tumor krijgt gewoonlijk een hogere dichtheid per eenheid van verdeling van de SIR-Spheres-microbolletjes dan de normale lever. De dichtheid van SIR-Spheres-microbolletjes in de tumor kan wel 5 tot 6 keer hoger zijn dan die in normaal leverweefsel. In het algemeen levert 1 GBq yttrium-90/kg weefsel een stralingsdosis van 49,67 Gy. Nadat de SIR-Spheres-microbolletjes in de lever zijn geïmplant, worden ze niet gemetaboliseerd of uitgescheiden en blijven ze permanent in de lever aanwezig. Elk hulpmiddel is bestemd voor gebruik bij een enkele patiënt.

2. BEOOGD GEBRUIK

SIR-Spheres Y-90-harsmicrobolletjes zijn bedoeld voor implantatie in levertumoren via de arteria hepatica.

3. INDICATIES VOOR GEBRUIK

SIR-Spheres Y-90-harsmicrobolletjes zijn geïndiceerd voor de behandeling van inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) of inoperabele metastatische levertumoren van primaire colorectale kanker bij patiënten die resistent zijn tegen chemotherapie of deze niet kunnen verdragen.

4. LEVERING

SIR-Spheres-microbolletjes worden geleverd in een flesje met water voor injectie. Elk flesje bevat 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (op het moment van kalibratie) op een totaal van 5 ml water voor injectie. Elk flesje bevat 40–80 miljoen microbolletjes met een diameter tussen 20 en 60 micrometer. Het flesje wordt verzonden in een loden pot met een dikte van ten minste 6,4 mm. De verpakking bestaat uit een glazen flesje met krimdpot met SIR-Spheres-microbolletjes in een loden pot en een bijsluit in een verpakking van type A.

Patiëntspecifieke activiteiten worden voorbereid in overeenstemming met *paragraaf 11*.

Het flesje met inhoud moet in de transportverpakking bij kamertemperatuur (15–25 °C; 59–77 °F) worden bewaard.

De kalibratiedatum (voor de radioactieve inhoud) en de houdbaarheidsinformatie staan op het etiket van het flesje gedrukt. De gebruiksduur van de SIR-Spheres-microbolletjes eindigt 24 uur na het tijdstip van kalibratie.

5. ACCESSOIRES

Accessoires die kunnen worden gebruikt voor de dosisbereiding en implantatieprocedure zijn:

- Toedieningsset (SIR-D001)
- V-flesje en 21 G-naald met dop (SIR-V001)
- Houder V-flesje (SIR-H001)
- Toedieningsbak (SIR-B001)
- Spuitbescherming (SIR-S001)

Deze accessoires zijn bedoeld om de gebruiker tijdens de dosisbereiding en de gebruiker en de patiënt tijdens de implantatieprocedure te beschermen. *Paragraaf 12–15* bevatten aanvullende veiligheidsmaatregelen voor gebruikers om te verzekeren dat de blootstelling aan straling zo laag is als redelijkerwijs haalbaar is (ALARA).

6. CONTRA-INDICATIES

SIR-Spheres-microbolletjes zijn gecontra-indiceerd bij patiënten:

- die eerdere externe radiotherapie van de lever hebben gehad;
- die ascites of klinisch leverfalen hebben;
- die duidelijk afwijkende leverfunctietests (LFT's) hebben;
- met totale bilirubine $> 2,0$ mg/dl en/of albumine $< 3,0$ g/dl;
- met ≥ 30 Gy geabsorbeerde stralingsdosis aan de longen, zoals geschat volgens het technetium-99m macroaggregaat-albumine (^{99m}Tc MAA-) onderzoek dat wordt beschreven in *paragraaf 10*;
- van wie een angiogram voorafgaand aan de evaluatie potentiële routes voor toediening van microbolletjes laat zien aan niet-beoogde organen zoals de maag, pancreas of darmen;
- die zwanger zijn.

7. WAARSCHUWINGEN

- **Niet-beoogde toediening van SIR-Spheres-microbolletjes**
Onbedoelde toediening van SIR-Spheres-microbolletjes aan extrahepatische structuren zoals de maag, het duodenum, de galblaas of de pancreas kan tot stralingsletsel aan deze structuren leiden, zoals, maar niet beperkt tot acute buikpijn, acute gastritis, acute cholecystitis, acute pancreatitis en maagzweren. Er moet gebruik worden gemaakt van angio-grafische technieken om niet-beoogde toediening van SIR-Spheres-microbolletjes aan extrahepatische structuren te voorkomen.
- **Door radio-embolisatie geïnduceerde leverziekte (REILD)**
Toediening van excessieve straling aan het normale leverparenchym kan leiden tot REILD. Het risico van REILD kan ook toenemen bij patiënten met reeds bestaande leverziekte. In de volgende klinische omstandigheden dient een lagere voorgeschreven activiteit van de SIR-Spheres-microbolletjes te worden overwogen¹:
 - afgenomen functionele reserve van de lever door steatose, steatohepatitis, hepatitis of cirrose;
 - verhoogde bilirubinespiegel bij baseline;
 - eerdere leverresectie;
 - eerder op de lever gerichte therapie;
 - uitgebreide eerdere behandeling met systemische chemotherapie en/of biologische middelen.

• Stralingspneumonitis

Hoge niveaus van geïmplanteerde straling en/of excessieve longshunting kunnen leiden tot stralingspneumonitis. De stralingsdosis aan de longen moet worden beperkt tot ≤ 30 Gy voor een enkele behandelingsessie en tot een cumulatieve dosis van ≤ 50 Gy.

• Andere tumortypen

Het veiligheids-, prestatie- en baten/risico-profiel van SIR-Spheres bij de behandeling van bepaalde tumortypen buiten de gebruiks-indicaties is nog niet vastgesteld.

8. VOORZORGSMATREGELEN

- De veiligheid en werkzaamheid van dit hulpmiddel bij zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven, of kinderen zijn niet vastgesteld.
- Een SPECT- of PET-scan van de bovenbuik moet onmiddellijk na implantatie van de SIR-Spheres-microbolletjes worden uitgevoerd. De SPECT- of PET-scan detecteert de straling van het yttrium-90 om de plaatsing van de microbolletjes in de lever te bevestigen.
- Het product is radioactief. Het gebruik van dit hulpmiddel is gereguleerd. Bij het hanteren van dit hulpmiddel moeten de plaatselijke voorschriften in acht worden genomen.
- Aanvaarde bestralingsbeschermings-technieken dienen te worden gebruikt om het personeel te beschermen tijdens de hantering van de isotoop en de omgang met de patiënt.
- Patiënten kunnen na de behandeling maagpro-blemen krijgen, maar protonpompremmers (PPI) of histamine-H2-receptoragonisten (H2-blokkeerders) kunnen de dag vóór implantatie van de SIR-Spheres-microbolletjes worden gebruikt en dit gebruik kan zo nodig worden voortgezet om maagcomplicaties te verminderen.
- Patiënten kunnen onmiddellijk na toediening van de SIR-Spheres-microbolletjes buikpijn krijgen waarvoor pijnstilling nodig kan zijn.
- SIR-Spheres-microbolletjes gaven een licht sensibilisatiepotentieel te zien bij testen op de huid in een proefdiermodel.

9. ONGEWENSTE VOORVALLEN

Wanneer de patiënt met de juiste techniek wordt behandeld, zonder excessieve straling aan de organen, zijn de vaakst voorkomende ongewenste voorvallen na toediening van de SIR-Spheres-microbolletjes koorts, transiënte afname van hemoglobine, transiënte trombocytopenie, mild tot matig afwijkende leverfunctietests (lichte toename van aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, bilirubine), buikpijn, misselijkheid, braken en diarree.

Potentieel ernstige ongewenste voorvallen als gevolg van hoge straling

Acute pancreatitis: veroorzaakt onmiddellijke ernstige buikpijn. Verifieer aan de hand van SPECT of PET van de buik en test op serumamylase.

Stralingspneumonitis: veroorzaakt excessieve droge hoest. Verifieer aan de hand van radiologische aanwijzingen voor pneumonitis.

Acute gastritis: veroorzaakt buikpijn. Verifieer met standaardmethoden voor het diagnosticeren van maagzweren.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Acute cholecystitis: veroorzaakt aanzienlijke pijn in de bovenbuik en kan cholecystectomie vereisen om deze te doen verdwijnen. Verifieer met gepaste beeldvormingsonderzoeken.

Door radio-embolisatie geïnduceerde leverziekte (REILD): REILD is een zelden voorkomende complicatie na selectieve interne radiotherapie (SIRT). REILD wordt gekenmerkt door een goed gedefinieerde constellatie van temporele, klinische, biochemische en histopatho-logische bevindingen. REILD manifesteert zich gewoonlijk 4 tot 8 weken na SIRT en wordt klinisch gekenmerkt door geelzucht en ascites in de afwezigheid van tumorprogressie of galgangobstructie.

Het typische biochemische beeld van REILD bestaat uit verhoogde bilirubine (> 3 mg/dl) in bijna alle gevallen, verhoogde alkalische fosfatase (AF) en gammaglutamyltranspeptidase (GGT) in de meeste gevallen, en gaat gepaard met vrijwel geen verandering in de transaminases (ASAT en ALAT). Als een leverbiopsie werd genomen, heeft dit het typische histologische uiterlijk van een sinusoidale obstructie die op veno-occlusieve ziekte kan lijken.

REILD kan zowel bij niet-cirrotische als bij cirrotische patiënten optreden.

Een profylactische behandeling met methylprednisolon en ursodeoxycholzuur die op de dag van SIRT wordt ingesteld en gedurende twee maanden wordt voortgezet, kan de incidentie van REILD verminderen.

Bij de behandeling van REILD kan heparine met laag moleculair gewicht ook worden overwogen, maar corticosteroïden en heparine zijn mogelijk alleen nuttig als met deze zeer vroeg in de loop van de ziekte worden gestart. Zie ook *paragraaf 7 Waarschuwingen*.

10. SELECTIE VAN DE PATIËNT EN TESTS VOORAFGAAND AAN DE BEHANDELING

Patiënten met inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) of inoperabele metastatische levertumoren van primaire colorectale kanker bij patiënten die resistent zijn tegen chemotherapie of deze niet kunnen verdragen. Het vermogen om een veilige resectie van de tumor(en) uit te voeren, wordt bepaald door evaluatie van de afzonderlijke patiëntkenmerken, bijvoorbeeld tijdens een multidisciplinair tumoroverleg. Na ten minste één geneesmiddel of biologisch middel worden patiënten geacht resistent te zijn tegen chemo-therapie of deze niet te kunnen verdragen. Het potentiële voordeel van selectieve interne radiotherapie voor ziektebeheersing in de lever wordt gerealiseerd bij patiënten met een geschikte vasculaire anatomie van de lever en het omgevend weefsel, een relatief goede leverfunctie of functionele leverreserve, een lage longshunt en een geschikt activiteitsvoorschrift.

10.1 Testen van de patiënt voorafgaand aan de behandeling met SIR-Spheres-microbolletjes

De volgende tests worden vóór de behandeling uitgevoerd om te verzekeren dat de patiënt geschikt is voor de behandeling met SIR-Spheres Y-90-harsmicrobolletjes en om de juiste voor te schrijven SIR-Spheres-dosis vast te stellen:

- een leverangiogram om de arteriën in de lever in kaart te brengen;
- ^{99m}Tc MAA-scan om het percentage longshunting vast te stellen om de blootstelling van de longen aan de stralingsdosis te evalueren;
- biochemische leverfunctietests;
- CT, PET/CT of MRI om de omvang van de ziekte, en het long-, tumor- en levertvolume te bepalen voor dosimetrische berekeningen.

10.2 Techniek voor het uitvoeren van de intrahepatische technetium MAA-scan

Om de arteriële perfusie van de lever en de fractie van de radiofarmaceutische tracer te bepalen die door de lever naar de longen stroomt:

Injecteer ongeveer 150 MBq ^{99m}Tc MAA via een katheter in de arteria hepatica.

Gebruik een gammacamera met groot gezichtsveld en verkrijg beelden van de thorax en de buik (met dezelfde opnametijd).

Teken interessegebieden rond de gehele lever en de gehele long en krijg de totalen voor de longen en de lever.

10.3 Berekeningsprocedure voor longshunt

Bereken de longshuntfractie (L) met de volgende formule:

$$L = \left(\frac{\text{longtellingen}}{\text{levertellingen} + \text{longtellingen}} \right)$$

Vergelijking 1

Voor een optimale baten/risico-verhouding voor patiënten die SIR-Spheres-microbolletjes ontvangen, moet de stralingsblootstelling van de longen worden beperkt tot ≤ 30 Gy. De geschatte stralingsblootstelling van de longen wordt berekend aan de hand van de volgende formule:

Activiteit die de longen kan bereiken:

$$A_{\text{long}} = A_{\text{totaal}} \times L$$

Vergelijking 2

waarin:

A_{long} = longactiviteit [GBq]
 A_{totaal} = totale voorgeschreven activiteit [GBq]
 L = longshuntfractie

De resulterende longdosis, gegeven dat een bepaalde hoeveelheid activiteit van de lever naar de longen stroomt:

$$D_{\text{long}} = \frac{49670 \times A_{\text{long}}}{M_{\text{long}}}$$

Vergelijking 3

waarin:

D_{long} = longdosis [Gy]
 A_{long} = longactiviteit [GBq]
 M_{long} = longmassa [g]

11. BEREKENING VAN DE INDIVIDUELE DOSIS

Er zijn twee geaccepteerde methoden voor het berekenen van de stralingsdosis van de patiënt: het lichaamsoppervlakmodel (Body Surface Area, BSA) en het partitiemodel.

11.1 De lichaamsoppervlakmethode (BSA-methode)

Bij de BSA-methode wordt de yttrium-90-activiteit aangepast aan de grootte van de patiënt en de grootte van de tumor in de lever. De BSA-methode kan worden gebruikt bij de behandeling van het volume van één kwab, evenals dat van de gehele lever.

De aanpak om een kwab met SIR-Spheres-microbolletjes te behandelen in plaats van de gehele lever is gebaseerd op de aanwezigheid van zichtbare tumoren op beeldvorming met CT of MR vóór de behandeling. Als alleen levertumoren zichtbaar zijn in één kwab, dienen SIR-Spheres-microbolletjes alleen aan die kwab te worden toegediend, zodat de contralaterale kwab kan worden gevrijwaard van onnodige interne bestraling.

BSA moet eerst worden vastgesteld en wordt berekend aan de hand van de volgende vergelijking:

$$BSA = 0,20247 \times L^{0,725} \times B^{0,425}$$

Vergelijking 4

waarin:

BSA = lichaamsoppervlak
 L = lengte in meter
 B = gewicht in kilogram

11.1.1 Berekening van voorgeschreven activiteit op basis van BSA voor behandeling van de gehele lever/bilobaire behandeling

$$A_{\text{toeged}} = (BSA - 0,2) \times \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{tumor}} + V_{\text{normale lever}}} \right)$$

Vergelijking 5

waarin:

A_{toeged} = te implanteren SIR-Spheres-activiteit [GBq]

V_{tumor} = volume van de tumor

$V_{\text{normale lever}}$ = volume van niet-tumorweefsel in het behandeld volume

11.1.2 Berekening van voorgeschreven activiteit op basis van BSA voor lobaire of superselectieve behandeling

Bij patiënten die een lobaire of segmentale behandeling met SIR-Spheres-microbolletjes krijgen, moet de voorgeschreven activiteit worden verminderd in overeenstemming met de grootte van de leverportie die wordt behandeld.

$$A_{\text{toeged}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumor}}}{V_{\text{behandeld}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{behandeld}}}{V_{\text{lever}}} \right]$$

Vergelijking 6

waarin:

A_{toeged} = te implanteren SIR-Spheres-activiteit [GBq]

V_{tumor} = volume van de tumor in het behandeld volume (d.w.z. kwab)

$V_{\text{behandeld}}$ = volume van niet-tumorweefsel in het behandeld volume (d.w.z. kwab)

V_{lever} = totale volume van de gehele lever, inclusief de tumor

BSA = lichaamsoppervlak volgens vergelijking 5

11.2 Partitiemodel

Bij deze methode gaat het om het selecteren van veilige stralingsdoses voor de normale lever en longen en het implanteren van de maximale activiteit die deze limieten niet overschrijft. Voor de dosis die de tumor krijgt, is er geen bovengrens.

Het partitiemodel moet worden gebruikt wanneer de tumormassa een afzonderlijk gebied in de lever is. Voor deze techniek moeten er twee metingen worden verricht:

1. meting van het volume van de tumor en de normale, geperfundeerde lever zoals bepaald op basis van een CT- of MR-scan;
2. meting van het gedeelte van de ^{99m}Tc MAA-activiteit die in de tumor, de normale geperfundeerde lever en de longen terecht komt, zoals bepaald aan de hand van beeldvorming.

Voor het berekenen van de activiteit die moet worden geïmplaneerd, is het daarom nodig om:

- het volume te bepalen van de normale geperfundeerde lever en de tumor, en deze volumes om te zetten naar massa²;
- het volume van de longen te bepalen en dit om te zetten naar massa³;

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- met behulp van de ^{99m}Tc MAA-scan, de activiteit in de longen, tumor en geperfundeerde normale lever te bepalen;
- de TNR (verhouding tumor/normale activiteit) te bepalen, berekend als activiteit per massa-eenheid orgaan of weefsel met behulp van de volgende vergelijking:

$$TNR = \frac{A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{gemiddelde tellingen of activiteit in tumor}}{\text{gemiddelde tellingen of activiteit in geperfundeerde normale lever}}$

Vergelijking 7

waarin:

A_{tumor} = activiteit in de tumor

M_{tumor} = massa van de tumor

A_{PNL} = activiteit in de geperfundeerde normale lever

M_{PNL} = massa van de geperfundeerde normale lever

Voor het berekenen van de totale activiteit die moet worden geïmplanterd, gebruikt u de volgende vergelijkingen. De benodigde activiteit dient te worden berekend met de longdosis en de dosis voor normaal weefsel als de beperkende factoren.

$$A_{\text{toeged}} = \frac{D_{\text{PNL}}(TNR * M_{\text{tumor}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Vergelijking 8

waarin:

A_{toeged} = te implanteren SIR-Spheres-activiteit [GBq]

D_{PNL} = gemiddelde geabsorbeerde dosis in de geperfundeerde normale lever [Gy]

M_{tumor} = massa van de tumor [g]

M_{PNL} = massa van de geperfundeerde normale lever [g]

L = longshuntfractie

en

$$D_{\text{tumor}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Vergelijking 9

waarin:

D_{tumor} = gewenste geabsorbeerde dosis in de tumor [Gy]

12. DOSISBEREIDINGSPROCEDURE

12.1 Door Sirtex geleverde accessoires:

- V-flesje en 21 G-naald met dop (SIR-V001)
- Houder V-flesje (SIR-H001)
- Spuitbescherming (SIR-S001)

12.2 Aanvullende benodigdheden:

- Steriel water voor injectie
- Twee ontluchte 25 G-naalden met filter
- 5ml-spuut
- Alcoholdoekjes
- Pincet
- Dosiskalibrator (ionenkamer)
- Stralingsmeter
- Morskit voor straling

12.3 Dosisbereidingsprocedure

- Pak de SIR-Spheres-microbolletjes uit, laat het glazen verzendflesje in de loden pot en plaats ze op de werkbank.
- Verwijder het midden van de aluminium verzegeling van het steriele V-flesje met een pincet en veeg het septum af met een alcoholdoekje.
- Plaats het V-flesje in de V-flesjeshouder.
- Breng een korte naald van 25 gauge met filter in door het septum van het V-flesje tot deze juist door het septum heen prikt, om een ontluuchtingsopening te maken.

- Laat het verzendflesje met SIR-Spheres-microbolletjes in de loden pot en schud om de SIR-Spheres-microbolletjes te resuspenderen. Door te resuspenderen wordt een homogene oplossing voor bereiding van de dosis verkregen.
- Open de loden pot en neem het verzendflesje er met een pincet uit.
- Bepaal met een dosiskalibrator de totale activiteit van de SIR-Spheres-microbolletjes in het verzendflesje en zet het verzendflesje vervolgens weer in de loden pot.
- Bepaal het volume dat moet worden opgezogen om de beoogde specifieke activiteit voor de patiënt te leveren.
- Verwijder het midden van de aluminium verzegeling van het verzendflesje met de SIR-Spheres-microbolletjes en veeg het septum af met een alcoholdoekje.
- Breng een naald van 25 gauge met filter in door het septum van het verzendflesje om een ontluuchtingsopening te maken, waarbij u er goed op let dat de naald niet in aanraking komt met de inhoud van het verzendflesje.
- Gebruik een afgeschermd spuit met een naald van 21 gauge en een lengte van ten minste 70 mm om het septum van het verzendflesje met de SIR-Spheres-microbolletjes door te prikken. Zuig de vloeistof enkele malen snel op en spuit de vloeistof terug in het verzendflesje om de SIR-Spheres-microbolletjes goed te mengen.
- Zuig het vooraf berekende volume op.
- Verifieer de dosis voor de patiënt in het V-flesje door de activiteit in het verzendflesje opnieuw te meten met de dosiskalibrator en corrigeer zo nodig.
- Breng de specifieke activiteit voor de patiënt over naar het ontluchte V-flesje in de V-flesjeshouder.
- Verwijder de ontluuchting en breng de zwarte plug goed in de opening aan.

De specifieke activiteit voor de patiënt is nu gereed voor transport naar de ruimte voor het implanteren van de SIR-Spheres-microbolletjes.

13. IMPLANTATIEPROCEDURE

Artsen moeten de trainingshandleiding van Sirtex Medical Pty Ltd voor het toedienen van SIR-Spheres-harsmicrobolletjes raadplegen alvorens te trachten dit hulpmiddel te implanteren.

13.1 Door Sirtex geleverde accessoires:

- Toedieningsset (SIR-D001)
- Toedieningsbak (SIR-B001)
- V-flesje (SIR-V001)
- Houder V-flesje (SIR-H001)

13.2 Aanvullende benodigdheden:

- Twee luerlocksputen van 20 ml gevuld met een niet-ionische oplossing (5% glucose/ dextrose of water voor injectie).
 - o Gebruik geen fysiologische zoutoplossing.
 - o Patiënten met diabetes moeten op hyperglykemie worden gecontroleerd als 5% dextrose/glucose wordt gebruikt om de SIR-Spheres te implanteren.
- Eén luerlockspuit van 20 ml gevuld met niet-ionisch contrastmiddel
- Microkatheter
 - o De microkatheters moeten een binnendiameter hebben van ten minste 0,021 inch (0,53 mm) en een tipconfiguratie van 45 voor vaten met een uitgangshoek van 90.
- Steriel absorberend materiaal voor bescherming van de angiografiekamer
- Alcoholdoekjes

- Hemostatische tang of klem
- Stralingsmeter
- Morskit voor straling

13.3 Implantatieprocedure

De katheter in de arteria hepatica wordt door een ervaren interventieradioloog onder fluoroscopische geleiding ingebracht. Met deze methode is volledige controle mogelijk over waar de katheter precies wordt ingebracht en is het mogelijk om de positie van de katheter gedurende de gehele implantatieprocedure regelmatig te controleren.

Het is van essentieel belang dat de SIR-Spheres-microbolletjes niet worden toegediend aan andere organen, met name de pancreas, de maag of het duodenum. Als er een mogelijkheid bestaat dat de SIR-Spheres-microbolletjes door de arteria gastroduodenalis (AGD) stromen, mag de implantatie niet worden uitgevoerd. Het kan te prefereren zijn om shuntvaten te blokkeren met een intraluminale spiraal of ander middel om te voorkomen dat SIR-Spheres-microbolletjes naar niet-beoogde organen stromen.

Opmerking: Vrijwel alle complicaties van SIR-Spheres-microbolletjes vloeien voort uit het onopzettelijk toedienen van SIR-Spheres-microbolletjes in de kleine bloedvaten die naar de pancreas, de maag of het duodenum gaan.

De radioloog moet de positie van de katheter tijdens de procedure herhaaldelijk controleren om te zorgen dat deze op de juiste plaats blijft en de SIR-Spheres-microbolletjes niet naar andere organen terugstromen. Dit gebeurt door het injecteren van contrastmiddel door de B-lijnpoort van de SIR-Spheres-toedieningsset tijdens het toedienen van de SIR-Spheres-microbolletjes. Contrastmiddel mag niet via de D-lijnpoort worden toegediend.

SIR-Spheres-microbolletjes moeten langzaam worden toegediend met een snelheid van niet meer dan 5 ml per minuut. Snelle toediening kan leiden tot een geconcentreerdere suspensie van SIR-Spheres die de microkatheter kunnen verstopen of via de arteria hepatica naar andere organen kunnen terugstromen. Aan het eind van de procedure wordt de katheter verwijderd.

14. DEMONTAGE

- Verwijder na afloop van de infusie het deksel van de toedieningsbak.
- Koppel de patiëntkatheter niet los van de slangenset.
- Verwijder de katheter, die nog steeds is bevestigd aan de toedieningsset, voorzichtig van de patiënt. Wees voorzichtig bij het verwijderen en hanteren van de katheter, aangezien deze besmet kan zijn met radioactiviteit. Rol de katheter op en wikkel hem in een steriele doek.
- Laat alles aangesloten, gebruik een vaatklem om de naalden omhoog te duwen in het afgeschermd V-flesje en plaats dit (samen met mogelijk tijdens de procedure besmette accessoires) in de daarvoor bestemde container voor radioactief materiaal.
- Radioactieve materialen moeten worden opgeslagen in overeenstemming met de lokale voorschriften betreffende de opslag van radioactief materiaal.

15. OPRUIZEN EN AFVOEREN VAN AFVAL

- ☐ Gebruik na bereiding en toediening van de dosis een geschikte stralingsmeter voor apparatuur en mensen om te verzekeren dat alle stralingsbesmetting is ingesloten.
- ☐ Als herbruikbare accessoires (d.w.z. spuitbescherming of toedieningsbak) zichtbaar vuil zijn, reinigt u de oppervlakken door ze te besproeien met een reinigings-spray (0,5% natriumhypochloriet, NaOCl) tot deze volledig nat zijn. Laat 1 minuut inwerken. Neem met een zachte doek af tot al het zichtbare vuil is verwijderd.

- Voor desinfectie besproeit u alle oppervlakken met een 0,5% NaOCl-oplossing op een afstand van 6–8 inch (15–20 cm) tot deze volledig nat zijn. Laat ten minste 1 minuut inwerken. Neem vervolgens met een zachte doek af om eventuele resten te verwijderen.
- Gebruik geen reinigingsmiddelen op alcoholbasis of schurende middelen op de herbruikbare accessoires.
- Probeer de herbruikbare accessoires niet met hitte te steriliseren.
- Materialen die besmet zijn met radioactief materiaal, moeten worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale voorschriften betreffende de afvoer van radioactief materiaal.

16. STRALINGSVEILIGHEID

Bij de implantatie en de zorg na de implantatie dienen de wettelijke en plaatselijke richtlijnen met betrekking tot het gebruik van straling in acht te worden genomen. Een goed gekalibreerde stralingsmeter moet altijd beschikbaar zijn tijdens de hantering van SIR-Spheres zodat het potentiële radioactieve besmettingsrisico vastgesteld en beheerst kan worden.

Hieronder staan voorbeelden van de gemeten blootstelling van personeel tijdens thermoluminescente dosimetrie (TLD).

Tabel 1 – Blootstellingsdosis per patiënt als voorbereiding op de implantatie (technoloog)

	Romp mSv (mrem)	Ooglens mSv (mrem)	Handen mSv (mrem)
Ondiepe dosis (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Diepe dosis (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Hierbij werd uitgegaan van een hulpmiddel van 3 GBq en een dosisbereidingsduur van 30 minuten. TLD's werden in de buurt van het bekken, op de kraag van een shirt en op de werkvinger gedragen.

Tabel 2 – Blootstellingsdosis per patiënt voor de implantatieprocedure (arts)

	Romp mSv (mrem)	Ooglens mSv (mrem)	Handen mSv (mrem)
Ondiepe dosis (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Diepe dosis (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Hierbij werd uitgegaan van een gemiddelde patiëntdosis van ongeveer 2 GBq en een dosisinjectieduur van 20 minuten.

Blootstellingsgegevens van patiënten met een implantaat met een gemiddelde van 2,1 GBq ongeveer 5–6 uur na de implantatie op de volgende afstanden van de buik van de patiënt:

Tabel 3 – Blootstelling na implantatie

Afstand	Blootstelling
0,25 m	18,8 µSv/u
0,5 m	9,2 µSv/u
1,0 m	1,5 µSv/u
2,0 m	0,4 µSv/u
4,0 m	< 0,1 µSv/u

17. CORRECTIE VOOR VERVAL

De fysische halfwaardetijd van yttrium-90 is 64,1 uur. Radioactieve vervalfactoren moeten worden toegepast ten tijde van de patiëntdosisbereiding om de werkelijke waarde van de aanwezige radioactiviteit te berekenen.

Tabel 4 – Vervalfactoren van SIR-Spheres-microbolletjes

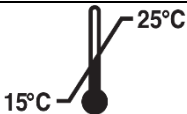
Uren	Vervalfactor
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Let op: Het tijdstip van de aanvankelijke kalibratie moet worden omgezet naar de lokale tijd van de gebruiker.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Zwitserland

TABEL MET SYMBOLEN	
SYMBOOL	DEFINITIE VAN HET SYMBOOL
	Fabrikant
	Productiedatum
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Uiterste gebruiksdatum
	Partij- of batchcode
	Catalogusnummer
	Serienummer
	Hoeveelheid
	Gesteriliseerd met straling
	Gesteriliseerd met stoom
	Ioniserende straling
	Voor eenmalig gebruik. Geeft een medisch hulpmiddel aan dat bedoeld is voor gebruik bij een enkele patiënt tijdens een enkele procedure.

SYMBOOL	DEFINITIE VAN HET SYMBOOL
	Niet opnieuw steriliseren
	Het product is niet vervaardigd met natuurlijke rubberlatex
	Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
	Droog houden
	Temperatuurlimiet
R_x ONLY	Let op: Volgens de federale wetgeving in de Verenigde Staten mag dit product uitsluitend worden verkocht door of in opdracht van een arts of bevoegde zorgverlener
	Importeur
CH REP	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
EC REP	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Unie
CE 2797	CE-markering en identificatienummer van de aangemelde instantie



Mikrokerad SIR-Spheres® (ütrium-90 mikrokerad) SIR-Y001

ESTONIAN

1. KIRJELDUS

Mikrokerad SIR-Spheres koosnevad bioühilduvatest mikrokeradest, mis sisaldavad ütrium-90. Ütrium-90 on suure energiasisaldusega puhas beetaosakesi emiteeriv isotoop primaarse gammakiirguseta. Beetaosakeste maksimaalne energia on 2,27 MeV, keskmiselt 0,93 MeV. Poolustusae on 64,1 tundi. Kiirguse maksimaalne ulatus koes on 11 mm, keskmiselt 2,5 mm.

Mikrokerad SIR-Spheres implanteeritakse maksakasvajatesse, süstides need kateetri abil maksaarterisse. Mikrokerad SIR-Spheres jaotuvad maksas ebaühtlaselt, seda ennekõike maksaarteri voolu unikaalsete füsioloogiliste omaduste, kasvaja ja normaalse maksa koe vaskulaarsuse suhtarvu ning kasvaja suuruse tõttu. Kasvajas on mikrokerade SIR-Spheres leviku tihedus ühiku kohta tavaliselt suurem kui normaalses maksas. Mikrokerade SIR-Spheres tihedus kasvajas võib olla 5 kuni 6 korda suurem kui normaalses maksas. Üldjuhul annab 1 GBq ütrium-90 koe kilogrammi kohta kiirgusdoosi 49,67 Gy. Kui mikrokerad SIR-Spheres on maksa implanteeritud, siis need ei metaboliseeru ega eritu ning jäävad püsivalt maksa. Iga seade on ette nähtud ühel patsiendil kasutamiseks.

2. KASUTUSVALDKOND

Y-90 polümeeri mikrokerad SIR-Spheres on ette nähtud implanteerimiseks maksaarteri kaudu maksakasvajatesse.

3. KASUTUSNÄIDUSTUSED

Y-90 polümeeri mikrokerad SIR-Spheres on näidustatud mitteresetseeritava maksarakulise vähi (HCC) või mitteresetseeritava metastaatilise maksakasvajate raviks primaarse käär- ja pärasoole vähi korral raskesti ravitavatel või keemiaravi mittetaluvaltel patsientidel.

4. TARNEVIIS

Mikrokerad SIR-Spheres tarnitakse süsteveega viaalis. Iga viaal sisaldab 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (kalibreerimise ajal) kokku 5 ml süstevees. Iga viaal sisaldab 40–80 miljonit mikrokerade läbimõõduga

20–60 mikromeetrit. Viaal tarnitakse 6,4 mm minimaalse paksusega pliianumas. Pakend koosneb goffreeringuga suletud mikrokerade SIR-Spheres klaasviaaliga pliianumas ning pakendi infoplehist A-tüüpi pakendis.

Patsiendikohased toimingud valmistatakse ette *jaotise 11* kohaselt.

Viaali ja selle sisu tuleb hoiustada transpordimahutis toatemperatuuril (15–25 °C; 59–77 °F).

Kalibreerimiskuupäev (radioaktiivse sisu puhul) aegumisteave on prinditud viaali sildile. Mikrokerade SIR-Spheres kasutusiga lõpeb 24 tundi pärast kalibreerimise kellaaega.

5. TARVIKUD

Tarvikud, mida võib kasutada doosi ettevalmistamiseks ja implanteerimisprotseduuriks, on järgmised.

- Manustamiskomplekt (SIR-D001)
- V-viaal ja korgitud 21 G nõel (SIR-V001)
- V-viaali hoidik (SIR-H001)
- Manustamiskarp (SIR-B001)
- Süstlakaitse (SIR-S001)

Need tarvikud on mõeldud kasutada varjestamiseks doosi ettevalmistamise ajal ning kasutaja ja patsiendi varjestamiseks implanteerimisprotseduuri ajal. *Jaotises 12–15* on toodud täiendavad ohutusabinõud kasutajatele, et tagada nii madal kiirgusega kokkupuute tase, kui see on mõistlikult võimalik (ALARA).

6. VASTUNÄIDUSTUSED

Mikrokerad SIR-Spheres on vastunäidustatud patsientidel:

- kellele on varem tehtud välist kiiritusravi maksale;
- kellel on astsiit või kliiniline maksapuudulikkus;
- kellel on tugevalt kõrvalekalduvad maksafunktsiooni analüüsid;
- kelle üldbilirubiin $> 2,0$ mg/dl ja/või albumiin $< 3,0$ g/dl;
- kellel on ≥ 30 Gy kopsudesse imendunud kiirgusdoos tehneetsium-99m makrotäidisega albumiininjektsiooni (^{99m}Tc MAA) uuringu põhjal, mida on kirjeldatud *jaotises 10*;
- kelle hindamiseelne angiogramm näitab mikrokerade ladestumise võimalikke teid mittesihtelunditesse, nagu magu, kõhunäär või sool;
- kes on rasedad.

7. HOIATUSED

- **Mikrokerade SIR-Spheres mittesihipärane manustamine**

Mikrokerade SIR-Spheres soovimatu manustamine maksavälistesse struktuuridesse, nagu magu, kaksteistsõrmik, sapipõis või kõhunäär, võib põhjustada nende struktuuride kiirguskahjustusi, muu hulgas äge kõhuvalu, äge gastriit, äge koletsüstiit, äge pankreatiit ja peptiline haavand. Mikrokerade SIR-Spheres maksa-välisesse struktuuridesse mittesihipärase manustamise vältimiseks tuleb kasutada angiograafilist tehnikat.

- **Radioembolisatsioonist tingitud maksahaigus (REILD)**

Ülemäärase kiirguse edastamine normaalsesse maksa parenhüümi võib põhjustada REILD-i. REILD-i risk võib olla suurem ka olemasoleva maksahaigusega patsientidel. Tähelepanelik tuleb olla mikrokerade SIR-Spheres ettekirjutatud aktiivsuse vähendamisel järgmiste kliiniliste seisundite korral¹:

- maksa vähenenud funktsionaalne reserv steatoosi, steatohepatiidi, hepatiidi või tsirroosi tõttu;
- algtaseme bilirubiini tõusnud tase;
- varasem maksareseksioon;
- varasem maksa suunatud ravi;
- varasem ulatuslik ravi süsteemse keemiaravi ja/või bioloogiliste ravimeetoditega.

- **Kiirituspneumoniit**

Implanteeritud kiirguse kõrged tasemed ja/või ülemäärane šuntimine kopsu võib põhjustada kiirituspneumoniiti. Kopsu kiirgusdoos tuleb piirata tasemele ≤ 30 Gy ühekordse raviseansi korral ja tasemele ≤ 50 Gy kumulatiivse doosina.

- **Muud kasvajatüübid**

Mikrokerade SIR-Spheres ohutust, toimivust ja kasu/riski profiili teatud tüüpi kasvajate ravimisel väljaspool kasutusnäidustusi ei ole veel hinnatud.

8. ETTEVAATUSABINÕUD

- Selle seadme ohutust ja tõhusust rasedatel naistel, imetavatel emadel ega lastel ei ole veel hinnatud.
- Kohe pärast mikrokerade SIR-Spheres implanteerimist tuleb teha ülakõhu SPECT- või PET-skaneering. SPECT- või PET-skaneering tuvastab kiirguse ütrium-90-st, mis võimaldab kinnitada mikrokerade paigutumist maksas.
- See toode on radioaktiivne. Seadme kasutamine on reguleeritud ja selle käsitsemisel tuleb järgida kohalikke määrusi.
- Personali kaitsmiseks nii isotoopide kui ka patsiendi käsitsemisel tuleb kasutada vastuvõetavaid kiirguskaitsemeetodeid.
- Patsientidel võib pärast ravi esineda maoprobleeme, kuid päev enne mikrokerade SIR-Spheres implanteerimist võib kasutada prootonpumba inhibiitoreid (PPI) või histamiini H2 retseptori antagoniste (H2 blokeerivad ained) ning vajaduse korral maotüsistuste vähendamiseks manustamist jätkata.
- Kohe pärast mikrokerade SIR-Spheres manustamist võib patsientidel esineda kõhuvalu ja vajalik võib olla valu leevendamine.
- Mikrokerad SIR-Spheres demonstreerisid loomamudelil dermaalsel katsetamisel nõrka sensibiliseerimispotentsiaali.

9. KÕRVALTOIMED

Kui patsienti ravitakse nõuetekohase tehnikaga, ilma mis tahes elundile liigset kiirgust rakendamata, on sagedased kõrvaltoimed pärast mikrokerade SIR-Spheres manustamist palavik, hemoglobiiniitaseme ajutine vähenemine, mõõduv trombo-tsütopeeniat, maksafunktsioonide analüüside nõrk kuni mõõdukas kõrvalekalle (aspartaadi aminotransferaasi, aluselise fosfataasi, bilirubiini kerge suurenemine), kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Tugevast kiirgusest tingitud võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Äge pankreatiit: põhjustab kohest tugevat kõhuvalu. Kontrollige kõhtu SPECT- või PET-skaneeringuga ning analüüsige seerumi amülaasisisaldust.

Kiirituspneumoniit: põhjustab ülemäärast mitteproduktiivset kõha. Kontrollige röntgeni abil pneumoniidi tunnuseid.

Äge gastriit: põhjustab kõhuvalu. Kasutage standardmeetodeid maohaavandite diagnoosimiseks.

Äge koletsüstiit: põhjustab tugevat valu ülakõhus, mille lahendamiseks võib vajalik olla koletsüsteko-tomia. Kontrollige asjakohaste pildidiagnostiliste uuringute abil.

Radioembolisatsioonist tingitud maksahaigus (REILD): REILD on harvaesinev tüsistus pärast selektiivset sisemist kiiritusravi (Selective Internal Radiation Therapy, SIRT). REILD-i iseloomustab ajutiste, kliiniliste, biokeemiliste ja histopatoloogiliste leidude selgelt määratletud kogum. Tavaliselt avaldub see umbes 4 kuni 8 nädalat pärast SIRT-i ning seda iseloomustatakse kliiniliselt kollasuse ja astsiidiga kasvaja progresseerumise või sapijuha takistuse puudumisel.

REILD-i tüüpiline biokeemiline pilt on peaaegu kõigil juhtudel suurenenud bilirubiinitase (> 3 mg/dl), enamikul juhtudel aluselise fosfataasi (ALP) ja gammaglutamüül transpeptidaasi (GGT) suurenenud tase ning praktiliselt muutmata transaminaaside (AST ja ALT) tase. Maksabiopsia

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

tegemisel on tüüpiline histoloogiline kuju sinusoidne obstruktsioon, mis võib sarnaneda venooclusiivsele haigusele.

REILD-i võib esineda nii tsirroosita kui ka tsirroosiga patsientidel.

Profülaktiline ravi metüülprednisolooni ja urso-deoksükoolhappega kahe kuu jooksul alates SIRT-i päevast võib vähendada REILD-i esinemissagedust.

REILD-i ravil võib kaaluda ka väikese molekul-massiga hepariini, kuid nii kortikosteroideid kui ka hepariini võivad olla kasulikud üksnes siis, kui neid hakatakse manustama haiguse väga varajases staadiumis. Vt ka *jaotist 7 „Hoiatused“*.

10. PATSIENTIDE VALIK JA RAVIEELNE ANALÜÜSIMINE

Mitteresetseeritava maksarakulise kartsinoomiga (HCC) või mitteresetseeritavate metastaatiliste maksakasvajatega, mis on tingitud primaarse käär- ja pärasoole vähist, raskesti ravitavatel või keemiaravi mittetaluvaltel patsientidel võib kaaluda ravi mikrokeradega SIR-Spheres. Kasvaja(te) ohutu resektsooni võimaluse kindlaks määramiseks vaadatakse üle individuaalse patsiendi näitajad, näiteks multidistsiplinaarse vähinõukogu (MDT) poolt. Patsiendid loetakse raskesti ravitavaks või keemiaravi mittetaluvalts vähemalt ühe ravimidoosi või bioloogilise ravimi manustamise järel. Selektiivse sisemise kiiritusravi võimalik kasu haiguse ohjamiseks maksas realiseerub patsientidel, kellel on maksa ja ümbritseva koe sobiv vaskulaarne anatoomia, suhteliselt hea maksafunktsioon või funktsionaalne maksareserv, madal kopsuundi fraktsioon ja asjakohase aktiivsuse ettekirjutus.

10.1 Patsiendil tehtavad analüüsid enne ravi mikrokeradega SIR-Spheres

Enne ravi alustamist tehakse järgmised analüüsid veendumaks, et patsient sobib Y-90 polümeeri mikrokeradega SIR-Spheres ravimiseks, ning tegemaks kindlaks mikrokerade SIR-Spheres sobiv doos, et kirjutada välja:

- hepaatiline angiogramm maksa arteriaalse anatoomia väljaselgitamiseks;
- ^{99m}Tc MAA skaneering kopsuundi protsendi kindlaks määramiseks, et hinnata kopsu kiirgusdoosiga kokkupuudet;
- maksafunktsiooni biokeemilised analüüsid;
- KT-, PET-/KT- või MRT-uuring haiguse, kopsu, kasvaja ja maksa mahu kindlaks määramiseks dosimeetriaarvutuste eesmärgil.

10.2 Maksasisese tehneetsium-MAA skaneeringu tehnika

Selleks et hinnata maksa arteriaalset perfusiooni ja radiofarmatseutilise märgendi fraktsiooni, mis läbib maksa ja talletub kopsu, tehke järgmist.

Süstige umbes 150 MBq ^{99m}Tc MAA-d kateetri kaudu maksaarterisse.

Kasutage suure vaateväljaga gammakaamerat ning tehke kujutised rindkerest ja kõhust (sama valmendusajaga).

Joonestage kogu maksa ja kogu kopsu ümber huvipiirkond (ROI) ning loendage maksa- ja kopsurakkude koguarvud.

10.3 Kopsuundi arvutamise protseduur

Arvutage kopsuundi fraktsioon (L), kasutades järgmist valemit:

$$L = \left(\frac{\text{Kopsurakkude arv}}{\text{maksarakkude arv} + \text{kopsurakkude arv}} \right)$$

Valem 1

Riski ja kasu suhte optimeerimiseks patsientidel, kellele manustatakse mikrokerasid SIR-Spheres, on nõutav kopsudele rakenduv kiirguse piiramine väärtusele ≤ 30 Gy. Kopsudele rakenduv hinnangulise kiirguse arvutus on antud järgmise valemiga.

Aktiivsus, mis võib potentsiaalselt kopsuni jõuda:

$$A_{lung} = A_{total} \times L$$

Valem 2

Kus:

A_{lung} = aktiivsus kopsus [GBq]
 A_{total} = ettekirjutatud koguaktiivsus [GBq]
 L = kopsuundi fraktsioon

Tulemuseks saadud kopsudoosi eeldusel, et antud aktiivsushulk šunteeritakse maksast kopsu:

$$D_{lung} = \frac{49670 \times A_{lung}}{M_{lung}}$$

Valem 3

Kus:

D_{lung} = kopsudoos [Gy]
 A_{lung} = aktiivsus kopsus [GBq]
 M_{lung} = kopsu mass [g]

11. INDIVIDUAALSE DOOSI ARVUTAMINE

Patsiendi kiiritusdoosi arvutamiseks on kaks aktsepteeritud meetodit: kehapindala (BSA) mudel ja sektsioonmudel.

11.1 Kehapindala (BSA) meetod

BSA-meetod varieerib ütrium-90 aktiivsust olenevalt patsiendi suurusest ja kasvaja suurusest maksas. BSA-meetodit saab kasutada nii üksikult ravitava sagara mahu kui ka kogu maksa ravimisel.

Sagara ravimine või kogu maksa ravimine mikrokeradega SIR-Spheres põhineb nähtavate kasvaja olemasolul ravieelisel KT- või MR-kujutisel. Kui maksakasvaja on nähtavad ainult ühes sagaras, tuleb mikrokerad SIR-Spheres manustada ainult sellesse sagarasse, säastes seega vastassagarat ebavajalikult sisekiiritusest.

Esmalt tuleb kindlaks määrata kehapindala, mis arvutatakse järgmise valemiga:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Valem 4

Kus:

BSA = kehapindala
 H = pikkus meetrites
 W = kaal kilogrammides

11.1.1 Kehapindala põhjal ettekirjutatava aktiivsuse arvutus kogu maksa / kahe sagara raviks

$$A_{Admin} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Tumor} + V_{Normal Liver}} \right)$$

Valem 5

Kus:

A_{Admin} = mikrokerade SIR-Spheres aktiivsus implantaadile [GBq]
 V_{Tumor} = kasvaja maht
 $V_{Normal Liver}$ = mittekasvajalise koe maht ravitud maksas

11.1.2 Kehapindala põhjal ettekirjutatava aktiivsuse arvutus sagara või üleselektiivseks raviks

Patsientidel, kes saavad mikrokeradega SIR-Spheres sagara või segmentravi, tuleb ettekirjutatud aktiivsust vähendada vastavalt ravitava maksaosa suurusele.

$$A_{Admin} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{Tumor}}{V_{Treated}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{Treated}}{V_{Liver}} \right]$$

Valem 6

Kus:

A_{Admin} = mikrokerade SIR-Spheres aktiivsus implantaadile [GBq]
 V_{Tumor} = kasvaja maht ravitavas mahus (st sagaras)
 $V_{Treated}$ = mittekasvajalise koe maht ravitavas mahus (st sagaras)
 V_{Liver} = kogu maksa üldmaht, sh kasvaja
 BSA = kehapindala valemi 5 põhjal

11.2 Sektsioonmudel

See meetod hõlmab normaalsele maksale ja kopsule ohutute kiirgusdooside valimist ning maksimaalse aktiivsuse, mis neid piire ei ületa, implanteerimist. Kasvaja vastuvõetaval doosil ülempiiri ei ole.

Sektsioonmudelit tuleb kasutada juhul, kui kasvaja maht on maksas eraldiseisev ala. Selle meetodi puhul tuleb teha kaks mõõtmist.

1. Kasvaja mahu ja perfuseeritud normaalse maksa mahu mõõtmine KT- või MR-skaneeringu põhjal.
2. Kasvajasse, perfuseeritud normaalsesse maksa ja kopsu talletuva ^{99m}Tc MAA aktiivsuse osakaalude mõõtmine kujutiste põhjal.

Seega tuleb implanteeritava aktiivsuse arvutamiseks teha järgmist:

- Määrata kindlaks perfuseeritud normaalse maksa ja kasvaja mahud ning teisendada need massiks²
- Määrata kindlaks kopsu maht ja teisendada see massiks³
- Määrata ^{99m}Tc MAA skaneeringu abil kindlaks aktiivsus kopsus, kasvajas ja perfuseeritud normaalses maksas
- Määrata kindlaks kasvaja ja normaal koe aktiivsussuhe (TNR), arvutades välja aktiivsuse elundi või koe ühikupõhise aktiivsuse massi järgmise valemi põhjal:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{keskmine arv või aktiivsus kasvajas}}{\text{keskmine arv või aktiivsus perfuseeritud normaalses maksas}}$$

Valem 7

Kus:

A_{Tumor} = aktiivsus kasvajas
 M_{Tumor} = kasvaja mass
 A_{PNL} = aktiivsus perfuseeritud normaalses maksas
 M_{PNL} = perfuseeritud normaalse maksa mass

Implanteeritava koguaktiivsuse arvutamiseks kasutage järgmisi valemeid. Vajaliku aktiivsuse arvutamisel tuleb piiravate teguritena arvesse võtta kopsu ja normaal koe doose.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Valem 8

Kus:

A_{Admin} = mikrokerade SIR-Spheres aktiivsus implantaadile [GBq]
 D_{PNL} = keskmine imenduv doos perfuseeritud normaalsesse maksa [Gy]
 M_{Tumor} = kasvaja mass [g]
 M_{PNL} = perfuseeritud normaalse maksa mass [g]
 L = kopsuundi fraktsioon

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

ja

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Valem 9

Kus:

D_{Tumor} = soovitud imenduv doos kasvajas
[Gy]

12. DOOSI ETTEVALMISTAMISE PROTSEDUUR

12.1 Sirtexi pakutavad tarvikud

- V-viaal ja korgitud 21 G nõel (SIR-V001)
- V-viaali hoidik (SIR-H001)
- Süstlakaitse (SIR-S001)

12.2 Vajalikud lisatarvikud

- Steriline süstevesi
- Kaks 25 G ventileerimisnõela, filtriga
- 5 ml süstal
- Alkoholilapid
- Pintsetid
- Doosikalibraator (ioonkamber)
- Kiirgusmõõtur
- Radioaktiivse aine kogumiskomplekt

12.3 Doosi ettevalmistamise protseduur

- Pakkige mikrokerad SIR-Spheres lahti, jättes klaasist transpordiviaali pliianumasse, ja asetage töölauale.
- Eemaldage pintsettide abil steriilselt V-viaalilt alumiiniumsulgur ja pühkige membraani alkoholilapiga.
- Asetage V-viaal V-viaali hoidikusse.
- Sisestage lühike 25 G filtriga nõel läbi V-viaali membraani, nii et see üksnes läbib membraani ventilatsiooniva tekkitamiseks.
- Jätke mikrokerad SIR-Spheres transpordi-viaal pliianumasse ja raputage, et mikrokerad SIR-Spheres resuspendeerida. Resuspen-deerimine tagab doosi ettevalmistamiseks homogeense lahuse.
- Avage pliianum ja võtke transpordiviaal pintsettide abil välja.
- Määrake kindlaks mikrokerad SIR-Spheres koguaktiivsus transpordiviaalis, kasutades doosikalibraatorit, seejärel pange transpordiviaal tagasi pliianumasse.
- Määrake kindlaks patsiendikohase ettenähtud aktiivsuse manustamiseks väljavõetav maht.
- Eemaldage mikrokerad SIR-Spheres transpordiviaalilt alumiiniumsulguri keskosa ja pühkige membraani alkoholilapiga.
- Sisestage 25 G filtriga nõel läbi transpordi-viaali membraani, et tekitada ventilatsiooniva, jälgides hoolikalt, et nõel ei puudutaks transpordiviaali sisu.
- Läbistage mikrokerad SIR-Spheres transpordiviaali membraan vähemalt 70 mm pikkuse 21 G nõelaga, varjestatud süstla abil ning tõmmake mitu korda kiiresti tagasi ja edasi, et segada mikrokerad SIR-Spheres põhjalikult läbi.
- Tõmmake välja eelnevalt arvatud maht.
- Kontrollige patsiendi doosi V-viaalis, mõõtes doosikalibraatori abil uuesti aktiivsust transpordiviaalis, ning vajaduse korral korrigeerige seda.
- Kandke patsiendikohane aktiivsus ventileeritud V-viaali V-viaali hoidikus.
- Eemaldage ventileeritud kork ja pange must kork kindlalt avausele.

Patsiendikohane aktiivsus on nüüd valmis transportimiseks mikrokerad SIR-Spheres implanteerimisruumi.

13. IMPLANTEERIMISPROTSEDUUR

Enne selle seadme implanteerimist peavad arstid lugema Sirtex Medical Pty Ltd koolitusjuhendit polümeeri mikrokerade SIR-Spheres manustamiseks.

13.1 Sirtexi pakutavad tarvikud

- Manustamiskomplekt (SIR-D001)
- Manustamiskarp (SIR-B001)
- V-viaal hoidik (SIR-V001)
- V-viaali hoidik (SIR-H001)

13.2 Vajalikud lisatarvikud

- Kaks 20 ml Luer-lukuga süstalt, mis on täidetud mitteioonse lahusega (kas 5% glükoosi/dekstroosi või süstevesi).
 - Ärge kasutage füsioloogilist lahust
 - Diabeediga patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia suhtes, kui mikrokerade SIR-Spheres implanteerimiseks kasutatakse 5% dekstroosi/glükoosi
- Üks 20 ml Luer-lukuga süstal, mis on täidetud mitteioonse kontrastainega
- Mikrokateeter
 - Mikrokateetrite siseläbimõõt peab olema vähemalt 0,53 mm (0,021 tolli) ja otsakon-figuratsoon 45° veresoonte puhul, mille algne väljumisnurk on 90°.
- Steriline imav materjal angiograafiaploki kaitsmiseks
- Alkoholilapid
- Pintsetid või hemostaat
- Kiirgusmõõtur
- Radioaktiivse aine kogumiskomplekt

13.3 Implanteerimisprotseduur

Maksaarteri kateetri peab sisestama väljaõppinud sekkumisradioloog röntgenjuhtimise abil. See meetod võimaldab täielikku kontrolli kateetri sihtkoha üle ning kateetri asendi regulaarset kontrollimist kogu implanteerimisprotseduuri vältel.

Oluline on tagada, et mikrokerad SIR-Spheres ei manustataks teistesse elunditesse, iseäranis kõhunäärmesse, makku ega kaksteistsõrmikusse. Kui esineb vähimgi võimalus, et mikrokerad SIR-Spheres jõuavad mao-kaksteistsõrmiku arterisse (GDA), ei tohi implanteerimist jätkata. Eelistatav võib olla šunteerivate veresoonte blokeerimine valendikusisese mähise või muu ainega, et vältida mikrokerade SIR-Spheres voolamist mittesiht-elunditesse.

Märkus. Praktiliselt kõik mikrokeradest SIR-Spheres tingitud tüsistused tulenevad mikrokerade SIR-Spheres soovimatust jõudmisest väikestesse veresoontesse, mis viivad kõhunäärmesse, makku või kaksteistsõrmikusse.

Radioloog peab kateetri asendit protseduuri vältel korduvalt kontrollima veendumaks, et see püsib õigesti paigas ja mikrokerade SIR-Spheres tagasivoolu teistesse elunditesse ei toimu. Selleks tuleb süstida kontrastainet mikrokerade SIR-Spheres manustamise ajal mikrokerade SIR-Spheres manustamiskomplekti B-vooliku pordi kaudu Kontrastainet ei tohi manustada D-vooliku pordi kaudu.

Mikrokerad SIR-Spheres tuleb manustada aeglaselt, kiirusega mitte üle 5 ml/min. Kiire manustamine võib põhjustada mikrokerade SIR-Spheres suurema kontsentratsiooniga suspensiooni, mis võib põhjustada mikrokateetri ummistumist või tagasivoolu maksaarterisse ja teistesse elunditesse. Protседuuri lõppedes tuleb kateeter eemaldada.

14. LAHTIVÕTMINE

- Kui infusioon on lõpule jõudnud, eemaldage manustamiskarbit kaas.
- Ärge lahutage patsiendikateetrit voolikukomp-lekti küljest.
- Eemaldage kateeter ettevaatlikult patsiendist, nii et see jääb manustamiskomplekti külge. Olge kateetri eemaldamisel ja käsitsemisel ettevaatlik, kuna see võib olla saastunud radioaktiivse ainega. Kerige kateeter rulli ja mähkige steriilsesse rätikusse.
- Jättes kõik ühendatuks, suruge nõelad (hemostaat) varjestatud V-viaali ja asetage see (koos kõigi potentsiaalselt saastunud protseduuritarvikutega) radioaktiivse materjali jaoks ettenähtud anumasse.
- Radioaktiivseid materjale tuleb hoiustada radioaktiivsete materjalide hoiustamist puudutavate kohalike määruste kohaselt.

15. PUHASTAMINE JA JÄÄTMETE KÕRVALDAMINE

- Pärast doosi ettevalmistamist ja manustamist uurige seadmeid ja inimesi asjakohase kiirgusmõõtuuri abil veendumaks saaste puudumisest.
- Kui korduskasutatavad tarvikud (nt süstlavarje või manustamiskarp) on nähtavalt määrdunud, puhastage pinnad, pihustades neile puhastuslahust (0,5% naatriumhüpoklorit, NaOCI), kuni need on üleni märjad. Laske seista 1 minut. Pühkige pehme lapiga, kuni kogu nähtav mustus on eemaldatud.
- Desinfitseerimiseks pihustage pindadele 0,5% NaOCI lahust 15–20 cm (6–8 tolli) kauguselt, kuni need on üleni märjad. Laske seista vähemalt 1 minut. Seejärel pühkige pehme lapiga, et kõik jäägid eemaldada.
- Ärge kasutage korduskasutatavat tarvikut alkoholipõhiseid ega abrasiivseid puhastusvahendeid.
- Ärge proovige korduskasutatavaid tarvikuid kuumusega steriliseerida.
- Radioaktiivse materjaliga saastunud materjalid tuleb kõrvaldada radioaktiivsete materjalide kõrvaldamist puudutavate kohalike määruste kohaselt.

16. KIIRGUSOHUTUS

Järgida tuleb implanteerimist ja implanteerimisjärgset hooldust puudutavaid regulatiivseid ja kohalikke kiirguse kasutamise suuniseid. Mikrokerade SIR-Spheres käsitsemisel peab võimalike radioaktiivse saastumise ohtude tuvastamiseks ja ohjamiseks olema alati käepärast nõuetekohaselt kalibreeritud kiirgusmõõtur.

Allpool on toodud personalile rakenduvad termoluminestsentsdosimeetriga (TLD) mõõdetud näitlikud kiirgusdoosid.

Tabel 1 – kiirgusdoos patsiendi kohta implantaadi ettevalmistamisel (tehnoloog)

	Kehatüvi mSv (mrem)	Silmalääts mSv (mrem)	Käed mSv (mrem)
Pinnadoos (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Sügavdoos (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

3 GBq seadme käsitsemisel doosi ettevalmistus-ajaga 30 minutit. TLD-sid kanti vaagna lähedal või särgi sildil ja töösõrmel.

**Tabel 2 – kiirgusdoos patsiendi kohta
implanteerimisprotseduuril (arst)**

	Kehatüvi mSv (mrem)	Silmalääts mSv (mrem)	Käed mSv (mrem)
Pinnadoos (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Sügavdoos (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Patsiendi keskmise doosiga ligikaudu 2 GBq ja doosi injektioonijaga 20 minutit.

Kiirgusandmed implantatsioonipatsientide põhjal keskmise doosiga 2,1 GBq ligikaudu 5-6 tundi pärast implanteerimist järgmistel vahekaugustel patsiendi kõhust.

Tabel 3 – implanteerimisjärgne kiirgus

Vahekaugus	Kiirgus
0,25 m	18,8 µSv/hr
0,5 m	9,2 µSv/hr
1,0 m	1,5 µSv/hr
2,0 m	0,4 µSv/hr
4,0 m	< 0,1 µSv/hr

17. Lagunemise korrigeerimine

Ütrium-90 füüsiline poolestusaeg on 64,1 tundi. Patsiendidoosi ettevalmistamise ajal tuleb rakendada radioaktiivse lagunemise tegureid, et arvutada välja olemasoleva radioaktiivsuse tegelik väärtus.

**Tabel 4 – mikrokerade SIR-Spheres
lagunemistegurid**

Tunnid	Lagunemistegur
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Ettevaatust! Algse kalibreerimise aeg tuleb teisendada kasutaja kohalikule ajale.



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Šveits

SÜMBOLITE TABEL

SÜMBOL	SÜMBOLITE TÄHENDUS
	Tootja
	Tootmiskuupäev
	Vaadake kasutusjuhendit
	Ettevaatust!
	Kõlblikkuskuupäev
	Partiikood
	Katalooginumber
	Seerianumber
	Kogus
	Steriliseeritud kiirgusega
	Steriliseeritud auruga
	Ioniseeriv kiirgus
	Ainult ühekordseks kasutamiseks. Tähistab meditsiiniseadet, mis on ette nähtud kasutamiseks ühel patsiendil ühe protseduuri käigus.

SÜMBOL	SÜMBOLITE TÄHENDUS
	Ärge resteriiseerige
	Toote valmistamisel pole kasutatud looduslikku kummilateksit
	Ärge kasutage, kui pakend on kahjustatud
	Hoidke kuivas
	Temperatuuri- piirang
	Ettevaatust! USA föderaalseadus lubab seda seadet müüa üksnes arstil või litsentsitud tervishoiuspet- sialistil või tema tellimusel
	Importija
	Volitatud esindaja Šveitsis
	Volitatud esindaja Euroopa Liidus
	CE-märgis + teavitatud asutuse tunnusnumber



SIR-Spheres®-mikropallot (Yttrium-90-mikropallot) **SIR-Y001**

FINNISH

1. KUVAAUS

SIR-Spheres-mikropallot koostuvat biosopeutuvista mikropalloista, jotka sisältävät yttrium-90:tä. Yttrium-90 on suurienergiainen pelkkää beetasäteilyä emittoiva isotooppi, jolla ei ole primaarista gamma-emissiota. Beetahiukkasten maksimienergia on 2,27 MeV ja energian keskiarvo 0,93 MeV. Puoliintumisaika on 64,1 tuntia. Emission maksimiulottuvuus kudoksessa on 11 mm ja ulottuvuuden keskiarvo 2,5 mm.

SIR-Spheres-mikropallot implantoidaan maksa-kasvaimiin ruiskuttamalla maksavaltimoon katetrin avulla. SIR-Spheres-mikropallot jakautuvat epätasaisesti maksassa. Tämä johtuu ensisijaisesti maksavaltimon virtauksen ainutlaatuisista fysiologisista ominaisuuksista, kasvaimen koosta sekä suhteesta, joka kudoksen verisuonituksessa on kasvaimen ja normaalin maksakudoksen välillä. Kasvaimen tulee yleensä tiheämpi yksikköjakauma SIR-Spheres-mikropalloja kuin normaaliin maksa-kudokseen. SIR-Spheres-mikropallojen tiheys kasvaimessa voi olla jopa 5–6 kertaa suurempi kuin normaalissa maksakudoksessa. Yleisesti 1 GBq:n annos yttrium-90:tä / kg kudosta muodostaa 49,67 Gy:n säteilyannoksen. Kun SIR-Spheres-mikropallot on implantoitu maksaan, ne eivät poistu aineenvaihdunnan tai erityksen kautta, ja ne pysyvät pysyvästi maksassa. Jokainen laite on tarkoitettu potilaskohtaiseen käyttöön.

2. KÄYTTÖTARKOITUS

SIR-Spheres Y-90 -hartsimikropallot on tarkoitettu implantoitaviksi maksakasvaimiin maksavaltimon kautta.

3. KÄYTTÖAIHEET

SIR-Spheres Y-90 -hartsimikropallot on tarkoitettu leikkattavaksi soveltumattoman hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) tai primaarisesta kolorek-taalisyövästä peräisin olevien, leikkattaviksi soveltumattomien metastasoituneiden maksa-kasvainten hoitoon potilaille, jotka eivät reagoi solunsalpaajahoitoon tai eivät siedä sitä.

4. TOIMITUSTAPA

SIR-Spheres-mikropallot toimitetaan pullossa, joka sisältää injektioon tarkoitettua vettä. Jokainen pullo sisältää 3 GBq Y-90:tä ± 10 % (kalibrintihetkellä) 5 ml:n kokonaismäärässä injektioon tarkoitettua vettä. Pullossa on 40–80 miljoonaa mikropalloa, joiden läpimitta on 20–60 mikrometriä. Pullo toimitetaan 6,4 mm:n pakkausessa lyijyastiatissa. Pakkauksessa on SIR-Spheres-mikropallot sisältävä, puristamalla suljettu lasipullo, joka on lyijyastian sisällä, sekä pakkausseloste. Ne ovat A-tyyppisen pakkauksen sisällä.

Potilaskohtaiset aktiivisuusmäärät valmistellaan osion 11 mukaisesti.

Pullossa sisältöineen on säilytettävä kuljetusastiatissaan huoneenlämpötilassa (15–25 °C, 59–77 °F).

Tiedot kalibrintipäivästä (koskien radioaktiivista sisältöä) ja vanhenemispäivästä on painettu pullon etikettiin. SIR-Spheres-mikropallojen käyttöaika päättyy 24 tuntia kalibrintihetken jälkeen.

5. LISÄVARUSTEET

Annosta valmisteltaessa ja implantointitoimenpiteessä voidaan käyttää mm. seuraavia lisävarusteita:

- Antosetti (SIR-D001)
- V-pullo ja korkilla suojattu 21 G:n neula (SIR-V001)
- V-pullon pidike (SIR-H001)
- Antolaatikko (SIR-B001)
- Ruiskusuojus (SIR-S001)

Nämä lisävarusteet on suunniteltu suojaamaan käyttäjää annosta valmisteltaessa sekä käyttäjää ja potilasta implantointitoimenpiteen aikana. Osiossa 12–15 on muita turvallisuuteen liittyviä varotoimia käyttäjiä varten, jotta varmistetaan, että säteilyaltistus pidetään niin pienenä kuin on kohtuudella mahdollista (ALARA-periaate).

6. VASTA-AIHEET

SIR-Spheres-mikropallot ovat vasta-aiheisia seuraavissa tapauksissa:

- aiempi maksan ulkoinen sädehoito
- askites tai kliininen maksan vajaatoiminta
- merkittävästi poikkeavat maksatoimintojen määritykset
- kokonaisbilirubiini > 2,0 mg/dl ja/tai albumiini < 3,0 g/dl
- absorboitu säteilyannos keuhkoihin ≥ 30 Gy arvioituna makroaggregoitu teknetium-99m-albumiini (^{99m}Tc-MAA) -tutkimuksella, joka kuvataan osiossa 10
- angiogrammin esiarvointi, joka osoittaa mikropallojen mahdollisia kertymisreittejä ei kohteena oleviin elimiin, kuten mahalaukkuun, haimaan tai suolistoon
- raskaus.

7. VAROITUKSET

- **SIR-Spheres-mikropallojen antaminen muuhun kuin kohteeseen**
SIR-Spheres-mikropallojen antaminen vahingossa maksan ulkopuolisiin rakenteisiin, kuten mahalaukkuun, pohjukaissuoleen, sappirakkoon tai haimaan, voi johtaa näiden rakenteiden säteilyvaurioon, kuten mm. akuuttiin vatsakipuun, akuuttiin mahatulehdukseen, akuuttiin sappirakkotulehdukseen, akuuttiin haimatulehdukseen ja peptiseen haavaan. Jotta SIR-Spheres -mikropallojen antaminen ei kohteena oleviin maksan ulkopuolisiin rakenteisiin estettä, on käytettävä angiografista tekniikkaa.
- **Radioembolisaaion indusoima maksasairaus (REILD)**
Runsaan säteilyn antaminen normaaliin maksaparenkyymin voi johtaa radioembolisaaion indusoimaan maksasairauteen (REILD). REILD:n riski voi olla myös suurempi potilailla, joilla on aiempi maksasairaus. SIR-Spheres-mikropallojen hoitomääräyksen mukaisen aktiivisuuden pienentämistä on harkittava seuraavissa kliinisissä tapauksissa¹:
 - rasvoittumisesta, rasvamaksatulehduksesta, hepatiitista tai kirroosista johtuva maksan pienentynyt toimintareservi
 - lähtötason kohonnut bilirubiinitaso
 - aiempi maksan resektio
 - aiempi maksaan kohdistettu terapia
 - laaja-alainen aiempi hoito systeemisellä solunsalpaajahoidolla ja/tai biologisilla hoidoilla.

• Sädepneumoniitti

Suuret määrät implanttisäteilyä keuhkoon ja/tai runsas oikovirtaus keuhkoon voi johtaa sädepneumoniittiin. Keuhkon sädeannos täytyy rajoittaa annokseen ≤ 30 Gy yhtä hoitokertaa varten ja annokseen ≤ 50 Gy kumulatiivista annosta varten.

• Muut kasvaintyyppit

SIR-Spheres-mikropallojen turvallisuus, suorituskyky ja hyöty/riskiprofiili käyttöaiheiden ulkopuolisessa tiettyjen kasvaintyyppien hoitamisessa on vielä osoittamatta.

8. VAROTOIMET

- Tämän laitteen turvallisuutta ja tehoa lapsille tai raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole osoitettu.
- Ylävatsan SPECT- tai PET-kuvauks voidaan tehdä heti SIR-Spheres-mikropallojen implantoinnin jälkeen. SPECT- tai PET-kuvassa havaitaan yttrium-90:stä aiheutuva säteily, josta voidaan varmistaa mikropallojen asettaminen maksaan.
- Tämä tuote on radioaktiivinen. Tämän laitteen käyttöä säännellään, ja kaikkia paikallisia säännöksiä täytyy noudattaa tätä laitetta käsiteltäessä.
- Sekä isotooppia että potilasta käsiteltäessä henkilökuntaa on suojattava hyväksyttyjä säteilyltä suojaamisen tekniikoita käyttäen.
- Potilailla voi esiintyä mahavaivoja hoidon jälkeen, mutta protonipumpun estäjiä (PPI) tai histamiini H2 -reseptorin antagonisteja (H2-salpaajia) voidaan käyttää SIR-Spheres-mikropallojen implantointia edeltävänä päivänä, ja tätä voidaan jatkaa tarpeen mukaan mahakomplikaatioiden vähentämiseksi.
- Potilailla voi esiintyä vatsakipua heti SIR-Spheres-mikropallojen antamisen jälkeen, ja voidaan tarvita kipulääkkeitä.
- SIR-Spheres-mikropallot osoittivat lievää herkistämispotentiaalia, kun niitä testattiin dermaalisesti eläinmallissa.

9. HAITTATAPAHTUMAT

Kun potilasta hoidetaan oikealla tekniikalla ilman liiallista säteilyä mihinkään elimeen, SIR-Spheres-mikropallojen saamisen jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ovat kuume, hemoglobiinin ohimenevä lasku, ohimenevä trombositopenia, lievä tai kohtalainen maksan toimintakokeiden poikkeavuus (lievä aspartaattiaminotransferaasin, alkaalisen fosfataasin tai bilirubiinin kohoaminen), vatsakipu, pahoinvointi, oksentaminen ja ripuli.

Mahdolliset suuresta sädeannoksesta johtuvat vakavat haittatapahtumat

Akuutti haimatulehdus: aiheuttaa välittömän voimakkaan vatsakivun. Varmista tekemällä vatsan SPECT- tai PET-kuvauks ja seerumin amylaasimääritys.

Sädepneumoniitti: aiheuttaa voimakkaan eritteettömän yskän. Varmista pneumoniitti röntgenkuvasta osoittamalla.

Akuutti vatsatulehdus: aiheuttaa vatsakipua. Varmista mahahaavan diagnosoinnin vakiomenetelmällä.

Akuutti sappirakkotulehdus: aiheuttaa huomattavan kivun ja voi edellyttää sappirakon poistoa parantukseen. Varmista asianmukaisilla kuvantamistutkimuksilla.

Radioembolisaaion indusoima maksasairaus (REILD): REILD on harvinainen selektiivisen sisäisen sädehoidon (SIRT) komplikaatio. REILD:lle on ominaista tarkkarajainen temporaalisten, kliinisten, biokemiallisten ja histopatologisten löydösten ryhmittymä. Se ilmenee tyypillisesti noin 4–8 viikkoa SIRT:n

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

jälkeen, ja kliinisesti sille on ominaista ikerus ja askites kasvaimen etenemisen tai sappitien tukoksen puuttuessa.

Tyypillinen REID:n biokemiallinen kuva on lähes kaikissa tapauksissa kohonnut bilirubiini (> 3 mg/dl), useimmissa tapauksissa kohonnut alkalinen fosfataasi (AFOS) ja gammaglutamyyli-transpeptidaasi (GGT), joihin liittyvät käytännössä muuttumattomina pysyvät transaminaasit (ASAT ja ALAT). Jos tehdään maksabiopsia, tyypillinen histologinen ilmentymä on sinusoidinen tukos, joka voi muistuttaa veno-okklusiivista tautia.

REILD voi ilmetä sekä kirroottisilla että ei-kirroottisilla potilailla.

Ennaltaehkäisevä metyyliiprednisoloni- ja ursodeoksikoliinohoito, joka aloitetaan SIRT-hoidon päivänä ja jota jatketaan kahden kuukauden ajan, voi vähentää REILD:n ilmaantuvuutta.

REILD:n hoidossa voidaan harkita myös pienen molekyyllipainon hepariinia, mutta sekä kortikosteroideja että hepariinia voidaan käyttää vain, jos kyseinen hoito aloitetaan taudin hyvin varhaisessa vaiheessa. Katso myös osio 7, *Varoitukset*.

10. POTILASVALINTA JA HOITOJA EDELTÄVÄ TESTAUS

Hoitoa SIR-Spheres-mikropalloilla voidaan harkita potilaille, joilla on leikattavaksi soveltumaton hepatosellulaarinen karsinoma (HCC) tai leikkatta-vaksi soveltumaton, primaarisesta kolorektaalisyövästä peräisin oleva metastasoitunut maksakasvain, tai potilaille, jotka eivät reagoi tai eivät siedä solunsalpaajahoitoa. Mahdollisuus kasvaimen (kasvaimien) turvalliseen poistamiseen leikkauk-sella määritellään potilaan yksilöllisten ominai-suuksien perusteella esimerkiksi syöpähoidon moniammatillisen työryhmän arvioinnissa. Potilas määritellään solunsalpaajahoidolle resistentiksi tai solunsalpaajahoitoa ei-sietäväksi vähintään yhden lääkkeen tai biologisen lääkkeen jälkeen. Selektiivisen sisäisen sädehoidon mahdollinen hyöty maksansisäisen sairauden torjunnassa saavutetaan, jos potilaalla on sopiva verisuonten anatomia maksassa ja ympäröivässä kudoksessa, suhteellisen hyvä maksan toiminta tai maksan toimintareservi, pieni keuhkon oikovirtaus ja asianmukainen määrätty aktiivisuus.

10.1 Potilastestit ennen SIR-Spheres-mikropalloilla hoitamista

Seuraavat testit tehdään ennen hoitoa, jotta varmistetaan potilaan sopivuus SIR-Spheres Y-90 -hartsimikropalloilla hoitamiseen ja määritellään sopiva määrättävä SIR-Spheres-annos:

- maksan angiografia valtimoanatomian todentamiseksi
- ^{99m}Tc-MAA-kuvaus keuhko-oikovirtauksen prosenttiosuuden määrittämiseksi keuhkon säteilyannostaltituksen arvioimista varten
- maksatoiminnan biokemialliset määritykset
- TT-, PET/TT- tai magneettikuvaustutkimus sairauden laajuuden ja keuhkon, kasvaimen ja maksan tilavuuden määrittämiseksi dosimetrialaskelmia varten.

10.2 Tekniikka maksansisäisen teknetium-MAA-kuvauksen tekemiseen

Maksan valtimoperfuusion sekä maksan läpi kulkevan ja keuhkoihin jäävän radiofarma-seutisen merkkiaineen osuuden arviointi:

Ruiskuta noin 150 MBq ^{99m}Tc-MAA:ta maksavaltimoon katetrin kautta.

Käytä suuren kuvakentän kameraa ja ota kuvia rintakehästä ja vatsan alueelta (samaa kuvausaikaa käyttäen).

Piirrä kohdealue (ROI) koko maksan ja koko keuhkon ympärille ja laske keuhkon ja maksan sädeannoksen kokonaismäärä.

10.3 Keuhko-oikovirtauksen laskentatoimenpide

Laske keuhko-oikovirtauksen fraktio (L) seuraavaa kaavaa käyttäen:

$$L = \left(\frac{\text{Määrä keuhkossa}}{\text{määrä maksassa} + \text{määrä keuhkossa}} \right)$$

Yhtälö 1

Keuhkojen säteilyaltistus on rajoitettava määrään ≤ 30 Gy SIR-Spheres-mikropalloja saavien potilaiden riski-hyötysuhteen optimoimiseksi. Arvioitu keuhkojen säteilyaltistus lasketaan seuraavalla kaavalla:

Aktiivisuus, joka voi mahdollisesti saavuttaa keuhkon:

$$A_{\text{keuhko}} = A_{\text{kokonaismäärä}} \times L$$

Yhtälö 2

Missä:

A_{keuhko} = aktiivisuus keuhkossa [GBq]
 $A_{\text{kokonaismäärä}}$ = määrätty kokonaistaaktiivisuus [GBq]
 L = keuhko-oikovirtauksen fraktio

Saatu keuhkon annos, kun otetaan huomioon, että tietty määrä aktiivisuudesta kulkee oikovirtauk-sella maksasta keuhkoon:

$$D_{\text{keuhko}} = \frac{49670 \times A_{\text{keuhko}}}{M_{\text{keuhko}}}$$

Yhtälö 3

Missä:

D_{keuhko} = keuhkon annos [Gy]
 A_{keuhko} = aktiivisuus keuhkossa [GBq]
 M_{keuhko} = keuhkon massa [g]

11. YKSILÖLLISEN ANNOKSEN LASKEMINEN

Potilaan säteilyannoksen laskemiseen on kaksi hyväksyttyä menetelmää: kehon pinta-alan (BSA) malli ja partitiomalli.

11.1 Kehon pinta-alan (BSA) menetelmä

BSA-menetelmässä yttrium-90-aktiivisuutta vaihdellaan potilaan koon ja maksassa olevan kasvaimen koon mukaan. BSA-menetelmää voidaan käyttää niin yhden lohkon tilavuutta hoidettaessa kuin koko maksan tilavuutta hoidettaessa.

Lähestymistapa SIR-Spheres-mikropallojen lohkokohtaisen hoidon ja koko maksan hoidon välillä perustuu näkyvien kasvainten esiintymiseen hoitoa edeltävässä TT- tai magneettikuvaus-tutkimuksessa. Jos maksan kasvaimia näkyy vain yhdessä lohkossa, SIR-Spheres -mikropalloja on annettava vain kyseiseen lohkoon ja vastapuolinen lohko on säästettävä tarpeettomalta sisäiseltä säteilyltä.

BSA-menetelmä on ensin määriteltävä, ja se lasketaan seuraavasta yhtälöstä:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Yhtälö 4

Missä:

BSA = kehon pinta-ala
 H = pituus metreinä
 W = paino kilogrammoina

11.1.1 Määräyksen mukaisen aktiivisuuden BSA-laskenta koko maksaa / kaksilohkoista hoitoa varten

$$A_{\text{annettava}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{kasvain}}}{V_{\text{kasvain}} + V_{\text{normaali maks}} } \right)$$

Yhtälö 5

Missä:

$A_{\text{annettava}}$ = implantoitava SIR-Spheres-aktiivisuus [GBq]
 V_{kasvain} = kasvaimen tilavuus
 $V_{\text{normaali maks}}$ = ei kasvainta sisältävän kudoksen tilavuus hoidettavassa tilavuudessa

11.1.2 Määräyksen mukaisen aktiivisuuden BSA-laskenta lohkoista tai superselektiivistä hoitoa varten

Potilailla, jotka saavat lohkoista tai segmen-taalista hoitoa SIR-Spheres-mikropalloilla, määrättyä aktiivisuutta on pienennettävä hoidettavan maksaosuuden koon mukaisesti.

$$A_{\text{annettava}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{kasvain}}}{V_{\text{hoidettava}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{hoidettava}}}{V_{\text{maks}} } \right]$$

Yhtälö 6

Missä:

$A_{\text{annettava}}$ = implantoitava SIR-Spheres-aktiivisuus [GBq]
 V_{kasvain} = kasvaimen tilavuus hoidettavassa tilavuudessa (ts. lohkoissa)
 $V_{\text{hoidettava}}$ = ei kasvainta sisältävän kudoksen tilavuus hoidettavassa tilavuudessa (ts. lohkoissa)
 V_{maks} = koko maksan kokonaistilavuus, sisältäen kasvaimen
 BSA = kehon pinta-ala yhtälön 5 mukaan

11.2 Partitiomalli

Tässä menetelmässä valitaan turvalliset säteilyannokset normaalille maksakudokselle ja keuhkolle ja implantoidaan maksimiaktiivisuus, joka ei ylitä näitä rajoja. Kasvaimen saamalle annokselle ei ole ylärajaa.

Partitiomallia saa käyttää vain silloin, kun kasvainmassa on erillinen alue maksan sisällä. Tekniikassa tarvitaan kaksi mittausta:

1. Kasvaimen ja normaalin perfusoituneen maksakudoksen tilavuuden mittaus TT- tai magneettikuvasta määritettynä.
2. ^{99m}Tc-leimatun MAA:n aktiivisuuden osuuskien mittaaminen kasvaimesta, normaalista perfusoituneesta maksakudoksesta ja keuhkosta kuvannuksella määritettynä.

Implantoitavan aktiivisuuden laskemiseksi on siten tarpeen:

- määrittää normaalin perfusoituneen maksan ja kasvaimen tilavuudet ja muuttaa kukin tilavuus massaksi²
- määrittää keuhkon tilavuus ja muuttaa se massaksi³
- määrittää ^{99m}Tc-MAA-kuvausta käyttäen aktiivisuus keuhkossa, kasvaimessa ja perfusoituneessa normaalissa maksassa
- määrittää kasvaimen ja normaalin kudoksen välinen aktiivisuussuhde (TNR) aktiivisuutena elimen tai kudoksen yksikkömassaa kohti käyttäen seuraavaa yhtälöä:

$$TNR = \frac{A_{\text{kasvain}}/M_{\text{kasvain}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{keskimääräiset määrät tai aktiivisuus kasvaimessa}}{\text{keskimääräiset määrät tai aktiivisuus perfusoituneessa normaalissa maksassa}}$

Yhtälö 7

Missä:

A_{kasvain} = aktiivisuus kasvaimessa
 M_{kasvain} = kasvaimen massa

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

A_{PNL} = aktiivisuus perfusoituneessa normaalissa maksassa
 M_{PNL} = perfusoituneen normaalin maksan massa

Implantoitava kokonaisaktiivisuus lasketaan seuraavilla yhtälöillä. Tarvittava aktiivisuus on laskettava niin, että keuhkojen ja normaalikudoksen annokset otetaan mukaan rajoittavina tekijöinä.

$$A_{\text{annettava}} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{\text{kasvain}} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Yhtälö 8

Missä:

$A_{\text{annettava}}$ = implantoitava SIR-Spheres-aktiivisuus [GBq]
 D_{PNL} = perfusoituneen normaalin maksan keskimääräinen absorboitunut annos [Gy]
 M_{kasvain} = kasvaimen massa [g]
 M_{PNL} = perfusoituneen normaalin maksan massa [g]
 L = keuhko-oikovirtauksen fraktio
 j

$$D_{\text{kasvain}} = TNR * D_{PNL}$$

Yhtälö 9

Missä:

D_{kasvain} = Haluttu kasvaimen absorboitunut annos [Gy]

12. ANNOKSEN VALMISTELUTOIMENPIDE

12.1 Sirtexin toimittamat lisävarusteet:

- V-pullo ja korkilla suojattu 21 G:n neula (SIR-V001)
- V-pullon pidike (SIR-H001)
- Ruiskusuojus (SIR-S001)

12.2 Muut tarvittavat tarvikkeet:

- Steriliä injektioon tarkoitettua vettä
- Kaksi 25 G:n kokoista, suodattimella varustettua ilmareioitettua neulaa
- 5 ml:n ruisku
- Alkoholipyyhkeitä
- Atulat
- Annoskalibraattori (ionikammio)
- Säteilymittari
- Säteilyvuotopakkaus

12.3 Annoksen valmistelun toimenpide

- Ota SIR-Spheres-mikropallot pakkauksesta. Jätä lasinen kuljetuspullo lyijyastiaansa ja aseta pöytäpinnalle.
- Poista alumiinitivisteiden keskiosa steriilistä V-pullostä atuloilla. Puhdista välikalvo alkoholipyyhkeellä.
- Aseta V-pullo V-pullon pidikkeeseen.
- Aseta lyhyt, suodattimella varustettu 25 G:n neula V-pullon välikalvon läpi niin, että neula juuri läpäisee välikalvon ja muodostaa ilma-aukon.
- Jätä SIR-Spheres-mikropallojen kuljetuspullo lyijyastiaan ja ravistele voimakkaasti, jotta SIR-Spheres-mikropallot suspendoituvat uudelleen. Suspendoiminen uudelleen varmistaa homogeenisen liuoksen annoksen valmistelua varten.
- Avaa lyijyastia ja ota kuljetuspullo atuloita käyttäen.
- Määritä SIR-Spheres-mikropallojen aktiivisuus kuljetuspullossa annoskalibraattoria käyttäen. Aseta sitten kuljetuspullo takaisin paikalleen lyijyastiaan.
- Määritä otettava tilavuus, joka sisältää potilaalle tarkoitetun säteilyannoksen.

- Poista SIR-Spheres-mikropallojen kuljetuspullon alumiinitivisteiden keskiosa. Puhdista välikalvo alkoholipyyhkeellä.
- Aseta suodattimella varustettu 25 G:n neula kuljetuspullon välikalvon läpi ilma-aukon muodostamiseksi. Varmista, että neula on kaukana kuljetuspullon sisällöstä.
- Käytä suojattua ruiskua, jossa on 21 G:n paksuinen ja vähintään 70 mm:n pituinen neula. Puhkaise SIR-Spheres-mikropallojen kuljetuspullon välikalvo ja vedä nopeasti useita kertoja edestakaisin, jotta SIR-Spheres-mikropallot sekoittuvat perusteellisesti.
- Vedä ennalta laskettu tilavuus ruiskuun.
- Varmista V-pullon potilasannos mittaamalla uudelleen kuljetuspullossa oleva aktiivisuus annoskalibraattorilla. Korjaa tarvittaessa.
- Siirrä potilaalle laskettu aktiivisuus ilma-aukolliseen V-pulloon, joka on V-pullon pidikkeessä.
- Poista ilma-aukko ja aseta musta tulppa tiukasti paikalleen aukkoon.

Potilaalle laskettu annos on nyt valmis kuljetettavaksi SIR-Spheres-mikropallojen implantaatiohuoneeseen.

13. IMPLANTOINTITOIMENPIDE

Lääkärien on perehdyttävä Sirtex Medical Pty Ltd:n SIR-Spheres-hartsimikropallojen antamisen koulu-tusoppaaseen ennen kuin he yrittävät tämän laitteen implantointia.

13.1 Sirtexin toimittamat lisävarusteet:

- Antosetti (SIR-D001)
- Antolaatikko (SIR-B001)
- V-pullo (SIR-V001)
- V-pullon pidike (SIR-H001)

13.2 Muut tarvittavat tarvikkeet:

- Kaksi 20 ml:n luer-lock-ruiskua, jotka on täytetty ionittomalla liuoksella (joko 5-prosenttinen glukoosi/dekstroosi tai injektioon tarkoitettu vesi)
 - Keittosuolaliuosta ei saa käyttää.
 - Diabetespotilaita on tarkkailtava hyperglykemian varalta, jos SIR-Spheres-mikropallojen implantointiin käytetään 5-prosenttista dekstroosia/glukoosia
- Yksi 20 ml:n luer-lock-ruisku, joka on täytetty ionittomalla varjoaineella
- Mikrokatetri
 - Mikrokatetrin sisäläpimitan on oltava vähintään 0,53 mm (0,021 tuumaa) ja kärjen kulman on oltava 45° niille verisuonille, joiden lähtökohdan kulma on 90°.
- Steriliä imukykyistä materiaalia angiografiaosaston suojaamiseksi
- Alkoholipyyhkeitä
- Atulat tai suonipuristin
- Säteilymittari
- Säteilyvuotopakkaus

13.3 Implantointitoimenpide

Koulutettu toimenpideradiologi asettaa maksavaltimokatetrin röntgenohjausta käyttäen. Tämä menetelmä sallii täyden kontrollin siihen, minne katetri sijoitetaan, ja mahdollistaa katetrin sijainnin rutiinikontrollin koko implantointitoimenpiteen ajan.

On erittäin tärkeää, että SIR-Spheres-mikropalloja ei anneta muihin elimiin, erityisesti haimaan, mahalaukkuun tai pohjukaissuoleen. Jos on olemassa mitään mahdollisuutta, että SIR-Spheres-mikropallot kulkeutuvat mahalaukkuun tai pohjukaissuoleen, implantointia ei saa jatkaa. Voi olla syytä

tukkia oikovirtausuonon ontelonsisäisellä kierukalla tai muulla aineella, jotta SIR-Spheres-mikropalloja estetään virtaamasta pohjukaissuoleen.

Huomautus: Lähes kaikki SIR-Spheres-mikropallojen komplikaatioista johtuvat SIR-Spheres-mikropallojen tahattomasta antamisesta pieniin verisuoniin, jotka johtavat haimaan, mahalaukkuun tai pohjukaissuoleen.

Radiologin täytyy toistuvasti tarkistaa katetrin sijainti toimenpiteen aikana ja varmistaa, että katetri pysyy oikeassa paikassa. Lisäksi on varmistettava, ettei SIR-Spheres-mikropallojen takaisinvirtausta muihin elimiin ilmene. Tämä tehdään injisoimalla varjoainetta SIR-Spheres-antosetin B-letkun portin kautta SIR-Spheres-mikropallojen antamisen aikana. Varjoainetta ei saa antaa D-letkun porttiin.

SIR-Spheres-mikropallot on annettava hitaasti, enintään nopeudella 5 ml/minuutti. Nopea antaminen voi johtaa SIR-Spheres-mikropallojen konsentroituempaan suspensioon, joka voi aiheuttaa mikrokatetrin tukkeutumisen tai valumisen takaisin maksavaltimoon pitkin ja muihin elimiin. Kun toimenpide on tehty, katetri poistetaan.

14. PURKAMINEN

- Kun infuusio on valmis, poista kansi antolaatikosta.
- Älä irrota potilaskatetriä letkusetistä.
- Poista katetri varovasti potilaasta, kun katetri on vielä antosettiin liitetty. Ole varovainen katetriä poistaessa ja käsiteltäessä, sillä se voi olla radioaktiivisesti kontaminoitunut. Kierrä katetri kiepille ja kääri steriiliin pyyhkeen sisään.
- Jätä kaikki kiinni paikalleen ja työnnä neulat suonipuristimen avulla suojatun V-pullon sisälle. Aseta se (yhdessä kaikkien mahdollisesti kontaminoituneiden toimenpiteen lisävarusteiden kanssa) tähän tarkoitukseen varattuun radioaktiivisten materiaalien säiliöön.
- Radioaktiiviset materiaalit on säilytettävä radioaktiivisten materiaalien säilyttämistä koskevien paikallisten säännösten mukaisesti.

15. PUHDISTAMINEN JA JÄTTEEN HÄVITTÄMINEN

- Annoksen valmistelun ja antamisen jälkeen ympäristö ja ihmiset on tutkittava asianmukaista säteilyn tutkimusmittaria käyttäen mahdollisen kontaminaation varmistamiseksi.
- Jos uudelleenkäytettävät lisävarusteet (ts. ruiskusuojus tai antolaatikko) ovat näkyvästi likaantuneet, puhdista pinnat suihkuttamalla puhdistusliuosta (0,5-prosenttinen natriumhypokloriitti, NaOCl), kunnes pinnat ovat kokonaan märät. Jätä liuos pinnalle yhden minuutin ajaksi. Pyyhi pehmeällä liinalla, kunnes kaikki näkyvä lika on poistettu.
- Desinfioi suihkuttamalla kaikille pinnoille 0,5-prosenttista NaOCl-liuosta 15–20 cm:n (6–8 tuuman) etäisyydeltä, kunnes pinnat ovat kokonaan märät. Jätä liuos pinnalle vähintään yhden minuutin ajaksi. Poista sitten mahdolliset jäämät pehmeällä kankaalla pyyhkimällä.
- Älä käytä alkoholipohjaisia puhdistusaineita tai hankaavia aineita uudelleenkäytettäviin lisävarusteisiin.
- Älä yritä lämpösteriloida uudelleenkäytettäviä lisävarusteita.
- Radioaktiivisella materiaaleilla kontaminoituneet materiaalit on hävitettävä radioaktiivisten materiaalien hävittämistä koskevien paikallisten säännösten mukaisesti.

16. SÄTEILYTURVALLISUUS

Implantoinnin ja implantoinnin jälkeisen hoidon aikana on noudatettava säteilyn käyttöä koskevia viranomaissäännöksiä ja paikallisia ohjeita. Asianmukaisesti kalibroitu säteilymittari on aina oltava käytettävissä, kun SIR-Spheres-mikropalloja käsitellään, jotta voidaan tunnistaa mahdolliset radioaktiivisen kontaminaation riskit ja kontrolloida niitä.

Seuraavassa on esimerkkejä termoloisteilmaisimella mitatuista henkilökunnan altistuksista.

Taulukko 1 – Altistusannos potilasta kohti implantin valmistelussa (röntgenhoitaja)

	Vartalo mSv (mrem)	Silmän mykiö mSv (mrem)	Kädet mSv (mrem)
Pinta-annos (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Syvä annos (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Oletuksena on 3 GBq:n laitteen käsittely ja 30 minuuttia kestävä annoksen valmistelu. Termoloisteilmaisimia käytettiin lantion lähellä, paidan kauluksessa ja työskentelysormessa.

Taulukko 2 – Altistusannos potilasta kohti implantointitoimenpiteessä (lääkäri)

	Vartalo mSv (mrem)	Silmän mykiö mSv (mrem)	Kädet mSv (mrem)
Pinta-annos (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Syvä annos (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Oletuksena on keskimääräinen 2 GBq:n potilasannos ja annoksen 20 minuutin injisointiaika.

Altistustiedot potilaista, joille on implantoitu keskimäärin 2,1 GBq:n annos, noin 5–6 tuntia implantoinnin jälkeen erilaisilla etäisyyksillä potilaan vatsasta:

Taulukko 3 – Implantoinnin jälkeinen altistus

Etäisyys	Altistus
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. HAJOAMISEN HUOMIOIVA KORJAUS

Yttrium-90:n fysikaalinen puoliintumisaika on 64,1 tuntia. Radioaktiivisen hajoamisen kertoimia on käytettävä koko ajan potilaan annoksen valmistelussa, jotta voidaan laskea esiintyvän radioaktiivisuuden todellinen arvo.

Taulukko 4 – SIR-Spheres-mikropallojen hajoamiskertoimet

Tuntia	Hajoamiskerroin
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Huomio: Ensimmäisen kalibroinnin aika täytyy muuttaa käyttäjän paikalliseen aikaan.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Sveitsi

SYMBOLITAUUKKO

SYMBOLI	SYMBOLIN MÄÄRITELMÄ
	Valmistaja
	Valmistuspäivämäärä
	Perehdy käyttöohjeisiin
	Huomio
	Käytettävä viimeistään
	Eräkoodi
	Luettelonumero
	Sarjanumero
	Määrä
	Steriloitu säteilyttämällä
	Steriloitu höyryllä
	Ionisoivaa säteilyä
	Ainoastaan kertakäyttöön. Osoittaa lääkinnällisen laitteen, joka on tarkoitettu käytettäväksi yhdelle potilaalle yhden toimenpiteen aikana.

SYMBOLI	SYMBOLIN MÄÄRITELMÄ
	Ei saa steriloida uudelleen
	Tuotteen valmistuksessa ei ole käytetty luonnonkumilatteksia
	Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut
	Pidettävä kuivana
	Lämpötilaraja
R_x ONLY	Huomio: Liittovaltiolaki (Yhdysvallat) sallii tämän laitteen myynnin vain lääkärin tai terveydenhuollon laillistetun ammatinharjoittajan toimesta tai määräyksestä
	Maahantuoja
CH REP	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
EC REP	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
CE 2797	CE-merkki ja ilmoitetun elimen tunnistenumero



Microsphères SIR-Spheres® (marquées à l'yttrium-90) SIR-Y001

FRENCH

1. DESCRIPTION

Les microsphères SIR-Spheres sont composées de microsphères biocompatibles contenant de l'yttrium 90. L'yttrium 90 est un isotope de haute énergie émettant des rayons bêta purs sans émission gamma primaire. L'énergie maximale des particules bêta est de 2,27 MeV, avec une moyenne de 0,93 MeV. La demi-vie est de 64,1 heures. La portée maximale des émissions dans les tissus est de 11 mm, avec une moyenne de 2,5 mm.

Les microsphères SIR-Spheres sont implantées dans des tumeurs hépatiques par injection dans l'artère hépatique à l'aide d'un cathéter. Les microsphères SIR-Spheres ne sont pas distribuées uniformément dans le foie, en raison principalement des caractéristiques physiologiques uniques de la circulation à partir de l'artère hépatique, du rapport de la vascularisation tissulaire de la tumeur et du foie normal, et de la taille de la tumeur. Les microsphères SIR-Spheres ont en général une densité de distribution par unité plus élevée dans la tumeur que dans le foie normal. La densité des microsphères SIR-Spheres dans la tumeur peut être jusqu'à 5 à 6 fois plus élevée que dans le tissu hépatique normal. En général, 1 GBq d'yttrium 90/kg de tissu fournit une dose de rayonnement de 49,67 Gy. Une fois les microsphères SIR-Spheres implantées dans le foie, elles ne sont pas métabolisées ou excrétées ; elles demeurent en permanence dans le foie. Chaque dispositif est réservé à un usage unique.

2. UTILISATION PRÉVUE

SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium 90, sont destinées à être implantées dans des tumeurs hépatiques via l'artère hépatique.

3. INDICATIONS

SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium 90 sont indiquées pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou des métastases hépatiques non résécables provenant d'un cancer colorectal primitif chez les patients réfractaires ou intolérants à une chimiothérapie.

4. PRÉSENTATION

Les microsphères SIR-Spheres sont fournies dans un flacon d'eau pour injection. Chaque flacon contient 3 GBq d'Y⁹⁰ ± 10 % (au moment de l'étalonnage), dans 5 ml d'eau pour injection au total. Chaque flacon contient 40 à 80 millions de microsphères de diamètre compris entre 20 et 60 micromètres. Le flacon est expédié dans un pot en plomb de 6,4 mm d'épaisseur minimale. L'emballage consiste en un flacon en verre de microsphères SIR-Spheres à capsule sertie, contenu dans un pot en plomb, et d'une notice de produit dans un colis de type A.

Les activités spécifiques au patient sont préparées conformément à la section 11.

Le flacon et son contenu doivent être conservés à l'intérieur de son récipient de transport à la température ambiante (entre 15 et 25 °C ; 59 et 77 °F).

Les dates d'étalonnage (pour les matières radioactives) et de péremption sont imprimées sur l'étiquette du flacon. La vie utile des microsphères SIR-Spheres est de 24 heures après l'étalonnage.

5. ACCESSOIRES

Accessoires pouvant être utilisés pour la préparation de la dose et l'implantation :

- Set d'administration (SIR-D001)
- Flacon à fond en V et aiguille 21 G munie d'un capuchon (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

Ces accessoires sont conçus pour protéger l'utilisateur pendant la préparation de la dose, ainsi que l'utilisateur et le patient pendant l'implantation. Les sections 12 à 15 contiennent des consignes de sécurité supplémentaires à l'intention des utilisateurs pour que l'exposition reste aussi basse que raisonnablement possible (ALARA, « as low as reasonably achievable »).

6. CONTRE-INDICATIONS

Les microsphères SIR-Spheres sont contre-indiquées chez les patients ayant :

- été précédemment traités par une radiothérapie externe du foie ;
- de l'ascite ou une insuffisance hépatique clinique ;
- des tests des fonctions hépatiques nettement anormaux ;
- des taux de bilirubine totale > 2,0 mg/dl et/ou d'albumine < 3,0 g/dl ;
- une dose de rayonnement absorbée ≥ 30 Gy pour les poumons, telle qu'estimée par l'étude utilisant des macroaggrégats d'albumine au technétium-99m (^{99m}Tc MAA) décrite à la section 10 ;
- une angiographie de pré-évaluation faisant état de voies possibles de dépôt des microsphères dans les organes non ciblés, tels que l'estomac, le pancréas ou les intestins ;
- et chez les patientes enceintes.

7. AVERTISSEMENTS

- **Administration des microsphères SIR-Spheres dans des structures non ciblées**
L'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans des structures extra-hépatiques, telles que l'estomac, le duodénum, la vésicule biliaire ou le pancréas, peut entraîner des radiolésions dans ces structures, y compris, sans toutefois s'y limiter, des douleurs abdominales aiguës, une gastrite aiguë, une cholécystite aiguë, une pancréatite aiguë et une ulcération peptique. Une technique angiographique doit être employée pour éviter l'administration non ciblée des microsphères SIR-Spheres aux structures extra-hépatiques.

- **Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD)**

L'administration de rayonnement excessif au parenchyme hépatique normal peut entraîner une REILD. Le risque de REILD peut aussi être plus élevé chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante. Il convient d'envisager de réduire l'activité prescrite des microsphères SIR-Spheres dans les contextes cliniques suivants¹ :

- réserve fonctionnelle hépatique réduite en raison d'une stéatose, d'une stéatohépatite, d'une hépatite ou d'une cirrhose ;
- taux de bilirubine initial élevé ;
- résection hépatique antérieure ;
- traitement ciblant le foie antérieur ;
- important traitement antérieur avec chimiothérapie systémique et/ou biothérapies.
- **Pneumopathie radique**
Des niveaux élevés de sources de rayonnement implantées et/ou une activité excessive qui passe dans les poumons (shunt pulmonaire) peuvent entraîner une pneumopathie radique. La dose de rayonnement administrée au poumon doit être limitée à ≤ 30 Gy pour une séance de traitement unique et à ≤ 50 Gy pour une dose cumulative.
- **Autres types de tumeurs**
La sécurité, la performance et le profil bénéfice/risque des microsphères SIR-Spheres dans le traitement de certains types de tumeurs hors indications n'ont pas été établis.
- **PRÉCAUTIONS**
 - La sécurité et l'efficacité de ce dispositif chez les femmes enceintes, les mères qui allaitent ou les enfants n'ont pas été établies.
 - Une tomographie d'émission monophotonique (SPECT) ou une tomodensitométrie (TDM) de la partie supérieure de l'abdomen peut être effectuée immédiatement après l'implantation des microsphères SIR-Spheres. La SPECT ou la TDM détectera le rayonnement émis par l'yttrium 90 pour confirmer le positionnement des microsphères dans le foie.
 - Ce produit est radioactif. L'utilisation de ce dispositif est réglementée et il doit être manipulé conformément aux règlements locaux.
 - Des techniques de radioprotection acceptées doivent être utilisées pour protéger le personnel lors de la manipulation de l'isotope et du patient.
 - Les patients peuvent connaître des problèmes gastriques à la suite du traitement, mais des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine (antagonistes des récepteurs H2) peuvent être utilisés la veille de l'implantation des microsphères SIR-Spheres et leur administration poursuivie le cas échéant pour réduire les complications gastriques.
 - Les patients peuvent ressentir des douleurs abdominales immédiatement après l'administration des microsphères SIR-Spheres et des analgésiques peuvent s'avérer nécessaires.
 - Les microsphères SIR-Spheres ont présenté un léger potentiel de sensibilisation à la suite de tests dermatologiques sur un modèle animal.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

9. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Lorsque le patient est traité en suivant la bonne technique, sans rayonnement excessif vers aucun organe, les événements indésirables fréquents après l'administration de microsphères SIR-Spheres sont la fièvre, une diminution passagère de l'hémoglobine, une thrombocytopénie passagère, une anomalie légère à modérée des tests de la fonction hépatique (notamment une légère augmentation de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine), des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées.

Événements indésirables graves potentiels dus aux rayonnements

Pancréatite aiguë : entraîne des douleurs abdominales graves immédiates. Vérifier par SPECT ou TDM de l'abdomen et tester l'amyase sérique.

Pneumopathie radique : entraîne une toux excessive non productive. Confirmer la pneumopathie par radiographie.

Gastrite aiguë : entraîne des douleurs abdominales. Vérifier le diagnostic d'ulcération gastrique par des méthodes standard.

Cholécystite aiguë : entraîne des douleurs abdominales importantes et peut nécessiter une cholécystectomie. Vérifier par examens d'imagerie appropriés.

Maladie hépatique induite par radioembolisation (REILD) : la REILD est une complication rare à la suite d'une radiothérapie interne sélective (SIRT). Elle se caractérise par un ensemble bien défini d'observations temporelles, cliniques, biochimiques et histopathologiques. En général, elle apparaît environ 4 à 8 semaines après la SIRT et se manifeste cliniquement par un ictère et de l'ascite en l'absence de progression tumorale ou d'obstruction du canal cholédoque.

Le tableau biochimique typique de la REILD consiste en un taux de bilirubine élevé (> 3 mg/dl) dans presque tous les cas, ainsi qu'un taux de phosphatase alcaline (PA) et de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) élevé dans la plupart des cas, et quasiment aucune modification des transaminases (ASAT et ALAT). Si une biopsie hépatique est effectuée, l'aspect histologique typique est celui d'une obstruction sinusoidale qui peut ressembler à une maladie veino-occlusive.

Une REILD peut se développer chez les patients non cirrhotiques et cirrhotiques.

Un traitement prophylactique par méthylprednisolone et acide ursodésoxycholique instauré le jour de la SIRT et poursuivi pendant deux mois peut réduire l'incidence de REILD.

Pour traiter la REILD, l'héparine de bas poids moléculaire peut aussi être envisagée, mais les corticostéroïdes et l'héparine ne seront utiles que s'ils sont instaurés très tôt dans le développement de la maladie. Voir aussi la section 7, *Avertissements*.

10. SÉLECTION DES PATIENTS ET TESTS AVANT LE TRAITEMENT

Les microsphères SIR-Spheres peuvent être envisagées pour traiter les patients atteints d'un cancer hépatocellulaire (CHC) non résécable ou de tumeurs hépatiques métastatiques non résécables provenant d'un cancer colorectal primitif, réfractaires ou intolérants à la chimiothérapie. La sécurité de la résection de la ou des tumeurs est déterminée par examen des caractéristiques de chaque patient, pendant la réunion d'une équipe multidisciplinaire par exemple. Les patients sont considérés réfractaires ou intolérants à la chimiothérapie après au moins un médicament ou une biothérapie. Le bénéfice potentiel de la radiothérapie interne sélective pour contrôler la maladie dans le foie se manifeste chez les patients qui présentent une anatomie vasculaire hépatique et des tissus environnants appropriée, une fonction hépatique ou réserve fonctionnelle hépatique relativement bonne, un shunt pulmonaire faible et une activité prescrite appropriée.

10.1 Tests des patients avant le traitement avec les microsphères SIR-Spheres

Les tests suivants sont effectués avant le traitement pour s'assurer que le patient est admissible au traitement avec les SIR-Spheres, microsphères en résine marquées à l'yttrium 90, et pour déterminer la dose appropriée des microsphères SIR-Spheres à prescrire :

- une angiographie hépatique pour établir l'anatomie artérielle du foie ;
- un examen aux ^{99m}Tc -MAA pour déterminer le pourcentage d'activité qui passe dans les poumons (shunt pulmonaire) afin d'évaluer la dose de rayonnement administrée au poumon ;
- des tests biochimiques de la fonction hépatique ;
- une TDM, une TEP-TDM ou une IRM pour déterminer l'étendue de la maladie, les volumes du poumon, de la tumeur et du foie pour les calculs de la dosimétrie.

10.2 Technique d'administration d'un examen intra-hépatique utilisant des MAA au technétium

Pour évaluer la perfusion artérielle du foie et la fraction des traceurs radiopharmaceutiques qui passeront par le foie et se logeront dans les poumons :

Injecter environ 150 MBq de ^{99m}Tc -MAA dans l'artère hépatique via un cathéter.

Utiliser une gamma-caméra à grand champ de vision et obtenir des images du thorax et de l'abdomen (même temps d'acquisition).

Tracer la région d'intérêt autour de l'ensemble du foie et du poumon et obtenir les valeurs totales pour le poumon et le foie.

10.3 Calcul du shunt pulmonaire

Calculer la fraction du shunt pulmonaire (L), c.-à-d. la proportion d'activité qui passe dans les poumons, à partir de la formule suivante :

$$I = \left(\frac{\text{Valeurs poumon}}{\text{Valeurs foie} + \text{Valeurs poumon}} \right)$$

Équation 1

Pour optimiser le profil risque-bénéfice pour les patients recevant des microsphères SIR-Spheres, il est nécessaire de limiter l'exposition des poumons au rayonnement à ≤ 30 Gy. Ce calcul de l'exposition estimée des poumons au rayonnement se fait à partir de la formule suivante :

Activité pouvant potentiellement atteindre le poumon :

$$A_{\text{poumon}} = A_{\text{tumeur}} \times L$$

Équation 2

Où :

A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]
 A_{total} = activité prescrite totale [GBq]
 L = fraction du shunt pulmonaire

La dose résultante dans les poumons, étant donné qu'une certaine quantité d'activité passe du foie au poumon :

$$D_{\text{poumon}} = \frac{49670 \times A_{\text{poumon}}}{M_{\text{poumon}}}$$

Équation 3

Où :

D_{poumon} = dose dans les poumons [Gy]
 A_{poumon} = activité dans les poumons [GBq]
 M_{poumon} = masse du poumon [g]

11. CALCUL DE DOSE INDIVIDUELLE

Deux méthodes de calcul de la dose de rayonnement administrée au patient sont acceptées. Il s'agit du modèle de la surface corporelle (SC) et du modèle de partition.

11.1 La méthode de la surface corporelle (SC)

La méthode de la SC consiste à ajuster l'activité de l'yttrium 90 en fonction de la taille du patient et de la taille de la tumeur dans le foie. La méthode de la SC peut être utilisée lors du traitement du volume d'un lobe unique, ainsi que pour l'ensemble du foie.

L'approche du traitement lobaire par rapport au traitement du foie entier avec les microsphères SIR-Spheres est basée sur la présence de tumeurs visibles sur la TDM ou l'IRM pré-traitement. Si les tumeurs hépatiques ne sont visibles que dans un lobe, les microsphères SIR-Spheres doivent alors être administrées à ce lobe uniquement, épargnant ainsi au lobe contralateral tout rayonnement interne inutile.

La SC doit être d'abord calculée à partir de l'équation suivante :

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Équation 4

Où :

BSA = surface corporelle
 H = taille en mètres
 W = poids en kilogrammes

11.1.1 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement du foie entier/bilobaire

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{tumeur}} + V_{\text{foie normal}}} \right)$$

Équation 5

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]
 V_{tumeur} = volume de la tumeur
 $V_{\text{foie normal}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité

11.1.2 Calcul de l'activité prescrite par la méthode de la SC pour le traitement lobaire ou super-sélectif

Pour les patients qui reçoivent un traitement lobaire ou segmentaire avec les microsphères SIR-Spheres, l'activité prescrite doit être réduite en fonction de la taille de la partie du foie à traiter.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumeur}}}{V_{\text{traité}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{traité}}}{V_{\text{foie}}} \right]$$

Équation 6

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]
 V_{tumeur} = volume de la tumeur dans le volume traité (c.-à-d. lobe)
 $V_{\text{traité}}$ = volume du tissu non tumoral dans le volume traité (c.-à-d. lobe)
 V_{foie} = volume total du foie entier, y compris tumeur
 BSA = surface corporelle selon l'équation 5

11.2 Modèle de partition

Cette méthode fait intervenir la sélection de doses de rayonnement sûres administrées au foie normal et au poumon et l'implantation de l'activité maximale qui n'excèdera pas ces limites. La dose reçue par la tumeur n'a pas de limite supérieure.

Le modèle de partition doit être utilisé lorsque la masse tumorale occupe une zone discrète dans le foie. La technique requiert deux mesures :

1. la mesure du volume de la tumeur et du foie normal perfusé déterminée à partir d'une TDM ou d'une IRM ;
2. la mesure des proportions de l'activité ^{99m}Tc -MAA qui se logent dans la tumeur, le foie perfusé normal et le poumon, selon l'examen d'imagerie.

Ainsi, pour calculer l'activité à implanter, il est nécessaire de :

- déterminer les volumes du foie perfusé normal et de la tumeur, et convertir chaque volume en masse² ;
- déterminer le volume du poumon et le convertir en masse³ ;
- en utilisant l'examen ^{99m}Tc-MAA, déterminer l'activité dans le poumon, la tumeur et le foie normal perfusé ;
- déterminer le rapport d'activité entre tissus tumoraux et normaux (TNR) calculé sous forme de l'activité par unité de masse de l'organe ou du tissu à partir de l'équation suivante :

$$TNR = \frac{A_{tumeur}/M_{tumeur}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{valeurs moyennes ou activité dans la tumeur}}{\text{valeurs moyennes ou activité dans le foie normal perfusé}}$$

Équation 7

Où :

A_{tumeur} = activité dans la tumeur

M_{tumeur} = masse de la tumeur

A_{PNL} = activité dans le foie perfusé normal

M_{PNL} = masse du foie perfusé normal

Pour calculer l'activité totale à implanter, utiliser les équations suivantes. L'activité requise doit être calculée en fonction des doses du poumon et du tissu normal considérées comme les facteurs limitants.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{tumeur} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Équation 8

Où :

A_{Admin} = activité des microsphères SIR-Spheres à implanter [GBq]

D_{PNL} = dose moyenne absorbée administrée au foie normal perfusé [Gy]

M_{tumeur} = masse de la tumeur [g]

M_{PNL} = masse du foie normal perfusé [g]

L = fraction du shunt pulmonaire

et

$$D_{tumeur} = TNR * D_{PNL}$$

Équation 9

Où :

D_{tumeur} = dose absorbée désirée administrée à la tumeur [Gy]

12. PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE DOSE

12.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Flacon à fond en V et aiguille 21 G munie d'un capuchon (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)
- Blindage pour seringue (SIR-S001)

12.2 Autres fournitures nécessaires :

- Eau stérile pour injection
- Deux aiguilles à évent de 25 G avec filtres
- Seringue de 5 ml
- Tampons imbibés d'alcool
- Pincettes
- Calibre de dose (chambre d'ionisation)
- Radiamètre
- Trousse de lutte contre les déversements de matières radioactives

12.3 Préparation des doses

- Déballer les microsphères SIR-Spheres, en laissant le flacon de transport en verre dans son pot en plomb, et les placer sur le plan de travail.
- Retirer le centre de la capsule en aluminium du flacon à fond en V stérile avec les pincettes et essuyer le septum avec un tampon imbibé d'alcool.
- Placer le flacon à fond en V dans son support.
- Insérer une aiguille de 25 G courte avec filtre à travers le septum du flacon à fond en V jusqu'à ce qu'elle perce le septum pour créer un évent.
- Laisser le flacon de transport des microsphères SIR-Spheres dans le pot en plomb et secouer pour remettre les microsphères SIR-Spheres en suspension. La remise en suspension permet d'obtenir une solution homogène pour préparer la dose.
- Ouvrir le pot en plomb et retirer le flacon de transport à l'aide des pincettes.
- Déterminer l'activité totale des microsphères SIR-Spheres dans le flacon de transport à l'aide du calibre de dose, puis retourner le flacon de transport dans le pot en plomb.
- Déterminer le volume à prélever pour fournir l'activité spécifique au patient prévue.
- Retirer le centre de la capsule en aluminium du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres avec les pincettes et essuyer le septum avec un tampon imbibé d'alcool.
- Insérer une aiguille de 25 G avec filtre à travers le septum du flacon de transport pour créer un évent, en veillant à ce que l'aiguille ne touche pas le contenu du flacon de transport.
- À l'aide d'une seringue blindée munie d'une aiguille de 21 G d'au moins 70 mm de long, perforer le septum du flacon de transport des microsphères SIR-Spheres, puis aspirer rapidement à plusieurs reprises pour bien mélanger les microsphères SIR-Spheres.
- Prélever le volume précalculé.
- Vérifier la dose du patient dans le flacon à fond en V en remesurant l'activité dans le flacon de transport avec le calibre de dose, et corriger, au besoin.
- Transférer l'activité spécifique au patient dans le flacon à fond en V sur son support.
- Retirer l'aiguille à évent et placer le bouchon noir à fond dans le goulot.

L'activité spécifique au patient est désormais prête à être transportée dans la salle d'implantation des microsphères SIR-Spheres.

13. IMPLANTATION

Les médecins doivent consulter le manuel de formation à l'administration des microsphères en résine SIR-Spheres de Sirtex Medical Pty Ltd avant de tenter l'implantation de ce dispositif.

13.1 Accessoires fournis par Sirtex :

- Set d'administration (SIR-D001)
- Boîte d'administration (SIR-B001)
- Flacon à fond en V (SIR-V001)
- Support pour flacon à fond en V (SIR-H001)

13.2 Autres fournitures nécessaires :

- Deux seringues Luer Lock de 20 ml remplies de solution non ionique (solution de glucose/dextrose à 5 % ou eau pour injection)
 - Ne pas utiliser de sérum physiologique.
 - Les patients atteints de diabète doivent être surveillés pour détecter toute hyperglycémie si la solution dextrose/glucose à 5 % est utilisée pour implanter les microsphères SIR-Spheres.
- Une seringue Luer Lock de 20 ml remplie de produit de contraste non ionique
- Microcathéter
 - Les microcathéters doivent avoir un diamètre interne d'au moins 0,53 mm (0,021 po) et une configuration d'extrémité à 45° pour les vaisseaux ayant un orifice de sortie à 90°.
- Matériau absorbant stérile pour protéger la salle d'angiographie
- Tampons imbibés d'alcool
- Pincettes ou pince hémostatique
- Radiamètre
- Trousse de lutte contre les déversements de matières radioactives

13.3 Implantation

Le cathéter est inséré dans l'artère hépatique sous contrôle radiographique par un radiologiste interventionnel formé. Cette méthode permet de contrôler exactement l'emplacement du cathéter et de vérifier régulièrement sa position tout au long de l'implantation.

Il est essentiel que les microsphères SIR-Spheres ne soient pas délivrées à d'autres organes, en particulier le pancréas, l'estomac ou le duodénum. S'il est possible que les microsphères SIR-Spheres passent dans l'artère gastroduodénale, ne pas poursuivre l'implantation. Il peut être préférable de bloquer les vaisseaux de shunt avec une spire intraluminale ou un autre agent pour empêcher les microsphères SIR-Spheres de se loger dans des organes non ciblés.

Remarque : quasiment toutes les complications liées aux microsphères SIR-Spheres découlent de l'administration accidentelle de microsphères SIR-Spheres dans les petits vaisseaux sanguins qui irriguent le pancréas, l'estomac ou le duodénum.

Le radiologiste doit vérifier à plusieurs reprises la position du cathéter pendant l'intervention pour s'assurer qu'il reste correctement en place et qu'aucun reflux des microsphères SIR-Spheres ne se produit dans d'autres organes. Pour ce faire, injecter du produit de contraste par le port de la tubulure B du set d'administration des microsphères SIR-Spheres pendant leur administration. Le produit de contraste ne doit pas être administré dans le port de la tubulure D.

Les microsphères SIR-Spheres doivent être administrées lentement à un débit maximal de 5 ml par minute. Une administration rapide pourrait entraîner une suspension plus concentrée des microsphères SIR-Spheres pouvant obturer le microcathéter ou provoquer un reflux dans l'artère hépatique et dans d'autres organes. À la fin de l'intervention, le cathéter est retiré.

14. DÉMONTAGE

- Une fois la perfusion terminée, retirer le couvercle de la boîte d'administration.
- Ne pas débrancher le cathéter du patient du set d'administration.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- Retirer délicatement le cathéter du patient, sans le débrancher du set d'administration. Retirer et manipuler le cathéter avec soin car il peut être radioactif. Enrouler le cathéter et l'envelopper dans une serviette stérile.
- Sans débrancher quoi que ce soit, utiliser une pince hémostatique pour enfoncer les aiguilles dans le flacon à fond en V blindé et placer ce dernier (ainsi que tous les accessoires potentiellement contaminés utilisés lors de l'intervention) dans le récipient désigné pour matières radioactives.
- Les matières radioactives doivent être stockées conformément aux exigences réglementaires locales.

15. NETTOYAGE ET ÉLIMINATION DES DÉCHETS

- À la suite de la préparation et de l'administration de la dose, contrôler le matériel et le personnel à l'aide d'un radiamètre approprié pour s'assurer que la contamination est confinée.
- Si les accessoires réutilisables (c.-à-d. blindage pour seringue ou boîte d'administration) sont visiblement souillés, nettoyer les surfaces en vaporisant une solution de nettoyage (hypochlorite de sodium à 0,5 %, NaOCl) jusqu'à ce qu'ils soient complètement mouillés. Laisser la solution agir pendant 1 minute. Essuyer avec un chiffon doux jusqu'à ce que toute trace visible ait disparu.
- Pour désinfecter, vaporiser toutes les surfaces avec une solution de NaOCl à 0,5 % à une distance de 15 à 20 cm (6 à 8 po) jusqu'à ce qu'elles soient complètement mouillées. Laisser la solution agir pendant au moins 1 minute. Essuyer ensuite avec un chiffon doux pour retirer tous les résidus.
- Ne pas utiliser de produits de nettoyage à base d'alcool ou d'abrasifs sur les accessoires réutilisables.
- Ne pas tenter de stériliser les accessoires réutilisables à la chaleur.
- Les matériaux contaminés par des matières radioactives doivent être éliminés conformément aux exigences réglementaires locales.

16. SÉCURITÉ EN MATIÈRE DE RAYONNEMENTS

Les directives réglementaires et locales concernant l'utilisation des rayonnements doivent être respectées pendant l'implantation et les soins post-opératoires. Un radiamètre correctement étalonné doit toujours être disponible lors de la manipulation des microsphères SIR-Spheres afin d'identifier et de contrôler les risques potentiels de contamination radioactive.

Voici des exemples d'exposition du personnel mesurée par dosimètre thermoluminescent (DTL).

Tableau 1 – Dose d'exposition par patient pour la préparation à l'implantation (technicien)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profonde (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Estimation en supposant la manipulation d'un dispositif de 3 GBq et une durée de préparation de dose de 30 minutes. Des DTL étaient placés à proximité du bassin, sur le revers de la chemise et sur le doigt de travail.

Tableau 2 – Dose d'exposition par patient pour l'implantation (médecin)

	Tronc mSv (mrem)	Cristallin mSv (mrem)	Mains mSv (mrem)
Dose superficielle (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profonde (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Estimation en supposant une dose patient moyenne d'environ 2 GBq et une durée d'injection de dose de 20 minutes.

Données d'exposition pour les patients ayant reçu l'implant avec une moyenne de 2,1 GBq, environ cinq à six heures après l'implantation, aux distances indiquées par rapport à l'abdomen du patient :

Tableau 3 – Exposition post-implantation

Distance	Exposition
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. CORRECTION DE LA DÉCROISSANCE RADIOACTIVE

La demi-vie physique de l'yttrium 90 est de 64,1 heures. Les facteurs de décroissance radioactive doivent être appliqués au moment de la préparation de la dose patient afin de calculer la valeur vraie de la radioactivité présente.

Tableau 4 – Facteurs de décroissance des microsphères SIR-Spheres

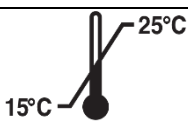
Heures	Facteur de décroissance
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Avertissement : l'heure de l'étalonnage initial doit être convertie en heure locale pour l'utilisateur.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zoug
Suisse

TABLEAU DES SYMBOLES	
SYMBOLE	DÉFINITION DU SYMBOLE
	Fabricant
	Date de fabrication
	Consulter le mode d'emploi
	Avertissement
	Date de péremption
	Lot ou code de lot
	Numéro de référence
	Numéro de série
	Quantité
	Stérilisé par irradiation
	Stérilisé à la vapeur
	Rayonnement ionisant
	À usage unique exclusivement. Indique un dispositif médical destiné à être utilisé sur un seul patient au cours d'une seule intervention.

SYMBOLE	DÉFINITION DU SYMBOLE
	Ne pas restériliser
	Le produit ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Tenir au sec
	Limite de température
R_x ONLY	Avertissement : selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou un professionnel de la santé agréé, ou sur son ordonnance.
	Importateur
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
EC REP	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
CE 2797	Marquage CE + numéro d'identification de l'organisme notifié



SIR-Spheres® Mikrosphären (Yttrium-90 enthaltende Mikrosphären) **SIR-Y001**

GERMAN

1. BESCHREIBUNG

SIR-Spheres-Mikrosphären sind Yttrium-90 enthaltende biokompatible Mikrosphären. Yttrium-90 ist ein hochenergetisches, reine β -Strahlung emittierendes Isotop ohne primäre Emission von γ -Strahlung. Die maximale Energie der β -Partikel beträgt 2,27 MeV, der Mittelwert liegt bei 0,93 MeV. Die Halbwertszeit beträgt 64,1 Stunden. Die maximale Reichweite der Aussendungen in Gewebe beträgt 11 mm mit einem Mittelwert von 2,5 mm.

SIR-Spheres-Mikrosphären werden durch Injektion in die Arteria hepatica per Katheter in Lebertumoren implantiert. Die SIR-Spheres-Mikrosphären verteilen sich ungleichmäßig in der Leber, was in erster Linie durch die einzigartigen physiologischen Eigenschaften des hepatischen arteriellen Flusses, das Verhältnis von Tumor zu normaler Leber, die Gewebevaskularität und die Größe des Tumors bedingt ist. Der Tumor erhält in der Regel eine höhere Konzentration an SIR-Spheres-Mikrosphären als die normale Leber. Die Dichte der SIR-Spheres-Mikrosphären im Tumor kann das 5- bis 6-fache des normalen Lebergewebes betragen. Im Allgemeinen bewirkt 1 GBq

Yttrium-90/kg Gewebe eine Strahlendosis von 49,67 Gy. Die SIR-Spheres-Mikrosphären werden nach der Implantation in die Leber nicht verstoffwechselt oder ausgeschieden, sondern verbleiben permanent in der Leber. Jedes Produkt ist für die Verwendung an einem einzigen Patienten bestimmt.

2. VERWENDUNGSZWECK

SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind für das Einbringen in Lebertumoren über die Arteria hepatica vorgesehen.

3. INDIKATIONEN

SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären sind indiziert für die Behandlung des nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) oder nicht resezierbarer Lebermetastasen eines kolorektalen Primärkarzinoms bei Patienten, die auf eine Chemotherapie nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

4. LIEFERFORM

SIR-Spheres-Mikrosphären werden in einer Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke geliefert. Jede Durchstechflasche enthält 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (zum Zeitpunkt der Kalibrierung) in insgesamt 5 ml Wasser für Injektionszwecke. Jede Durchstechflasche enthält 40–80 Millionen Mikrosphären im Durchmesser von 20–60 Mikrometern. Die Durchstechflasche wird in einem mindestens 6,4 mm dicken Bleitopf versandt. Das Versandstück besteht aus einer verplombten Durchstechflasche aus Glas mit den SIR-Spheres-Mikrosphären in einem Bleitopf und einer Packungsbeilage in einer Verpackung vom Typ A.

Patientenspezifische Maßnahmen werden gemäß *Abschnitt 11* vorbereitet.

Die Durchstechflasche und ihr Inhalt sind im Transportbehälter bei Raumtemperatur (15–25 °C/59–77 °F) zu lagern.

Das Kalibrierungsdatum (des radioaktiven Inhalts) und das Verfallsdatum sind auf dem Etikett der Durchstechflasche aufgedruckt. Die Nutzungsdauer der SIR-Spheres-Mikrosphären endet 24 Stunden nach dem Zeitpunkt der Kalibrierung.

5. ZUBEHÖR

Folgendes Zubehör kann für die Dosisvorbereitung und das Implantationsverfahren verwendet werden:

- Verabreichungsset (SIR-D001)
- V-Vial und 21-G-Kanüle (SIR-V001) mit Kanülenschutz
- V-Vial-Halter (SIR-H001)
- Verabreichungsbox (SIR-B001)
- Spritzenschutz (SIR-S001)

Dieses Zubehör ist konzipiert, um den Anwender während der Dosisvorbereitung sowie Anwender und Patienten während des Implantationsverfahrens zu schützen. Die *Abschnitte 12–15* enthalten zusätzliche Sicherheitshinweise für Anwender, um sicherzustellen, dass die Strahlenexposition so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar (As Low as Reasonably Achievable, ALARA) bleibt.

6. KONTRAINDIKATIONEN

SIR-Spheres-Mikrosphären sind kontraindiziert bei Patientinnen/Patienten,

- bei denen bereits eine externe Radiotherapie der Leber durchgeführt wurde,
- die unter Aszites leiden oder klinisches Leberversagen haben,
- die deutlich abnormale Leberfunktionstests (LFT) aufweisen,
- bei denen das Gesamtbilirubin $> 2,0$ mg/dl und/oder das Albumin $< 3,0$ g/dl ist,
- mit einer absorbierten Strahlendosis an die Lungen von ≥ 30 Gy, wie anhand der in *Abschnitt 10* beschriebenen Studie mit Technetium-99m-makroaggregiertem Albumin (^{99m}Tc MAA) beurteilt,
- bei denen ein im Rahmen der Vorab-Beurteilung durchgeführtes Angiogramm potenzielle Pfade aufweist, über die Mikrosphären in Nicht-Zielorganen wie den Magen, die Bauchspeicheldrüse oder dem Darm gelangen können,
- die schwanger sind.

7. WARNHINWEISE

- **Einbringen von SIR-Spheres-Mikrosphären in außerhalb des Zielbereichs liegende Strukturen**
Das unbeabsichtigte Einbringen von SIR-Spheres-Mikrosphären in extrahepatische Strukturen wie Magen, Zwölffingerdarm, Gallenblase oder Bauchspeicheldrüse kann zu Strahlenschäden an diesen Strukturen führen, einschließlich dadurch bedingter akuter Abdominalschmerzen, akuter Gastritis, akuter Cholezystitis, akuter Pankreatitis und peptischer Ulkuserkrankung. Um zu verhindern, dass die SIR-Spheres-Mikrosphären in nicht angezielte extrahepatische Strukturen gelangen, muss beim Einbringen angiografische Technik eingesetzt werden.
- **Durch Radioembolisation induzierte Lebererkrankung (RE-Induced Liver Disease, REILD)**
Die übermäßige Bestrahlung des normalen Leberparenchyms kann eine REILD zur Folge haben. Das REILD-Risiko kann auch bei Patienten mit einer vorbestehenden Lebererkrankung erhöht sein. In den folgenden klinischen Situationen sollte eine Reduzierung der verordneten Aktivität von

SIR-Spheres-Mikrosphären in Erwägung gezogen werden¹:

- Verminderte Funktionsreserve der Leber aufgrund von Steatose, Steatohepatitis, Hepatitis oder Zirrhose
- Erhöhter Bilirubin-Ausgangswert
- Leberresektion in der Vorgeschichte
- Lebergerichtete Therapie in der Vorgeschichte
- Umfangreiche vorherige Behandlung mit systemischer Chemotherapie und/oder Biologika-Therapien
- **Strahlenpneumonitis**
Eine von Implantaten ausgehende hohe Strahlenbelastung und/oder ein übermäßiger pulmonaler Shunt kann eine Strahlenpneumonitis zur Folge haben. Die Strahlendosis der Lunge muss auf ≤ 30 Gy für eine einzelne Behandlungssitzung und eine kumulative Dosis von ≤ 50 Gy beschränkt werden.
- **Andere Arten von Tumoren**
Das Sicherheits-, Leistungs- und Nutzen-Risiko-Profil von SIR-Spheres bei der Behandlung bestimmter, außerhalb der Indikation liegender Arten von Tumoren wurde noch nicht ermittelt.
- **VORSICHTSHINWEISE**
 - Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Produkts bei Schwangeren, Stillenden und Kindern wurde nicht ermittelt.
 - Unmittelbar nach der Implantation von SIR-Spheres-Mikrosphären ist ein SPECT- oder PET-Scan des oberen Abdomens durchzuführen. Bei einem SPECT- oder PET-Scan kann die Yttrium-90-Strahlung erkannt und so die Platzierung der Mikrosphären in der Leber bestätigt werden.
 - Dieses Produkt ist radioaktiv. Die Anwendung dieses Produkts ist gesetzlich geregelt, und beim Umgang damit müssen die lokalen Vorschriften beachtet werden.
 - Zum Schutz des Personals beim Umgang mit dem Isotop und dem Patienten sind anerkannte Strahlenschutztechniken anzuwenden.
 - Nach der Behandlung können bei Patienten gastrale Beschwerden auftreten. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder Histamin-H2-Rezeptor-Antagonisten (H2-Blocker) können jedoch am Tag vor der Implantation von SIR-Spheres-Mikrosphären angewendet und bei Bedarf fortgesetzt werden, um gastrale Komplikationen zu reduzieren.
 - Unmittelbar nach der Verabreichung von SIR-Spheres-Mikrosphären können bei Patienten Abdominalschmerzen auftreten, und es kann eine Schmerztherapie erforderlich sein.
 - Bei Tests an der Haut eines Tiermodells zeigten SIR-Spheres-Mikrosphären ein leichtes Sensibilisierungspotenzial.
- **UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE**
Bei Behandlung mit der ordnungsgemäßen Technik und ohne übermäßige Bestrahlung eines Organs zählen zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach dem Erhalt von SIR-Spheres-Mikrosphären Fieber, vorübergehender Abfall des Hämoglobins, vorübergehende Thrombozytopenie, leichte bis mäßige Anomalien bei Leberfunktions-tests (leichter Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins), Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Potenzielle schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund starker Strahlung

Akute Pankreatitis: verursacht umgehend auftretende starke Abdominalschmerzen. Dies wird anhand eines SPECT- oder PET-Scans des Abdomens und Test der Serumamylase bestätigt.

Strahlenpneumonitis: verursacht starken, unproduktiven Husten. Dies wird anhand Nachweis einer Pneumonitis im Röntgenbild bestätigt.

Akute Gastritis: verursacht Abdominalschmerzen. Dies wird anhand von Standardmethoden zur Diagnostizierung von Magengeschwüren bestätigt.

Akute Cholezystitis: verursacht erhebliche Schmerzen im Oberbauch und kann eine Cholezystektomie erforderlich machen. Dies wird durch geeignete Bildgebungsstudien bestätigt.

Durch Radioembolisation induzierte Lebererkrankung (RE-Induced Liver Disease, REILD): Die REILD ist eine seltene Komplikation nach selektiver interner Radiotherapie (SIRT). Sie ist durch eine präzise definierte Konstellation zeitlicher, klinischer, biochemischer und histopathologischer Befunde gekennzeichnet. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise ca. 4–8 Wochen nach SIRT und ist klinisch durch Gelbsucht und Aszites bei fehlender Tumorprogression oder Gallengangsobstruktion gekennzeichnet.

Das typische biochemische Bild einer REILD ist in fast allen Fällen ein erhöhtes Bilirubin ($> 3 \text{ mg/dl}$), eine in den meisten Fällen erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) und Gamma-Glutamyltransferrase (GGT), begleitet von praktisch keiner Veränderung bei den Transaminasen (AST und ALT). Wird eine Leberbiopsie durchgeführt, ist das typische histologische Erscheinungsbild eine sinusoidale Obstruktion, die einer veno-okklusiven Erkrankung ähneln kann.

Eine REILD kann sowohl bei Patienten ohne als auch bei solchen mit Zirrhose auftreten.

Eine am Tag der SIRT beginnende und über zwei Monate fortgesetzte prophylaktische Behandlung mit Methylprednisolon und Ursodeoxycholsäure kann die Inzidenz einer REILD reduzieren.

Zur Behandlung einer REILD kann auch niedermolekulares Heparin in Betracht gezogen werden, aber sowohl Kortikosteroide als auch Heparin sind gegebenenfalls nur von Nutzen, wenn sie sehr früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Siehe auch *Abschnitt 7 Warnhinweise*.

10. PATIENTENAUSWAHL UND TESTS VOR DER BEHANDLUNG

Patienten mit nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder nicht resezierbaren metastasierten Lebertumoren aufgrund eines kolorektalen Primärkarzinoms, die auf eine Chemotherapie nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, können für eine Behandlung mit SIR-Spheres in Betracht gezogen werden. Ob eine sichere Resektion des Tumors/der Tumoren möglich ist, wird durch die Überprüfung der individuellen Patientencharakteristika bestimmt, beispielsweise im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz (MTK). Patienten gelten als therapierefraktär oder als unempfindlich gegenüber Chemotherapie, nachdem sie mit mindestens einem Medikament oder Biologikum behandelt wurden. Der potenzielle Nutzen einer selektiven internen Radiotherapie zur Kontrolle von Erkrankungen in der Leber wird bei Patienten mit geeigneter Anatomie der Lebergefäße und des umgebenden Gewebes, relativ guter Leberfunktion oder Funktionsreserve der Leber, geringem Lungenschunt und geeigneter verordneter Aktivität realisiert.

10.1 Tests vor der Behandlung mit SIR-Spheres-Mikrosphären

Die folgenden Tests werden vor der Behandlung durchgeführt, um sicherzustellen, dass der Patient für die Behandlung mit SIR-Spheres Yttrium-90-Harzmikrosphären geeignet ist, und um die zu verordnende Dosis von SIR-Spheres richtig zu bestimmen:

- Leberangiogramm zur Feststellung der Anatomie der Leberarterien
- Scan mit mithilfe von metastabilem $^{99\text{Tc}}$ markiertem makroaggregiertem Albumin ($^{99\text{Tc}}$ MAA) zur Bestimmung des prozentualen Anteils eines Lungenschunts zur Bewertung der Strahlenexposition der Lunge
- Biochemische Leberfunktionstests
- CT, PET/CT oder MRT zur Bestimmung des Ausmaßes der Erkrankung, des Lungen-, Tumor- und Lebertumors für die Dosimetrieberechnungen

10.2 Technik für die Durchführung des intrahepatischen Technetium-MAA-Scans

Zur Beurteilung der arteriellen Blutversorgung der Leber und des Anteils des Radiopharmakon-Tracers, der die Leber passiert und in die Lungen gelangt:

Einbringen von ca. 150 MBq $^{99\text{Tc}}$ MAA in die Leberarterie über einen Katheter.

Verwenden Sie eine Gammakamera mit großem Sichtfeld (Field of View, FOV) und machen Sie Aufnahmen von Thorax und Abdomen (mit der gleichen Akquisitionszeit).

Zeichnen Sie die interessierende Region (Region of Interest, ROI) um die gesamte Leber und die gesamte Lunge ein und ermitteln Sie die Gesamtwerte für Lunge und Leber.

10.3 Berechnung des Lungenschunts

Berechnen Sie den Lungenschunt (L) anhand der folgenden Formel:

$$L = \left(\frac{\text{Zahl für Lunge}}{\text{Zahl für Leber} + \text{Zahl für Lunge}} \right)$$

Gleichung 1

Zur Optimierung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für Patienten, die SIR-Spheres-Mikrosphären erhalten, muss die Strahlenbelastung der Lunge auf $\leq 30 \text{ Gy}$ begrenzt werden. Die geschätzte Strahlenbelastung der Lunge wird anhand der folgenden Formel berechnet:

Aktivität, die potenziell die Lunge erreichen kann:

$$A_{\text{Lunge}} = A_{\text{gesamt}} \times L$$

Gleichung 2

Wobei:

- A_{Lunge} = Aktivität der Lunge [GBq]
- A_{gesamt} = verordnete Gesamtaktivität [GBq]
- L = prozentualer Anteil der Lungenschunts

Die resultierende Lungendosis, angesichts der Tatsache, dass eine bestimmte Menge an Aktivität von der Leber in die Lunge übergeht:

$$D_{\text{Lunge}} = \frac{49670 \times A_{\text{Lunge}}}{M_{\text{Lunge}}}$$

Gleichung 3

Wobei:

- D_{Lunge} = Dosis für die Lunge [Gy]
- A_{Lunge} = Aktivität der Lunge [GBq]
- M_{Lunge} = Masse der Lunge [g]

11. BERECHNUNG DER EINZELDOSIS

Zur Berechnung der Strahlendosis eines Patienten gibt es zwei anerkannte Methoden: das Körperoberflächenmodell (KOF-Modell) und das Partitionsmodell.

11.1 Die Körperoberflächenmethode (KOF-Methode)

Bei der KOF-Methode variiert die Yttrium-90-Aktivität in Abhängigkeit von der Größe des Patienten und der Größe des Tumors in der Leber. Die KOF-Methode kann sowohl für die Behandlung des Volumens eines einzelnen Lappens als auch zur Berechnung der Ganzleberdosis verwendet werden.

Der Ansatz einer lobulären Behandlung gegenüber der Behandlung der gesamten Leber mit SIR-Spheres-Mikrosphären basiert auf dem Vorhandensein von sichtbaren Tumoren in der CT- oder MRT-Bildgebung vor der Behandlung. Wenn Lebertumore nur in einem Lappen zu sehen sind, sollten SIR-Spheres-Mikrosphären nur in diesem Lappen verabreicht werden, um den gegenüberliegenden Lappen vor unnötiger interner Strahlung zu bewahren.

Zunächst muss die KOF bestimmt werden. Diese wird anhand der folgenden Gleichung berechnet:

$$KOF = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Gleichung 4

Wobei:

- KOF = Körperoberfläche
- H = Größe in Metern
- W = Gewicht in Kilogramm

11.1.1 Auf der Grundlage der KOF durchgeführte Berechnung der verordneten Aktivität für die gesamte Leber/bilobuläre Behandlung

$$A_0 = (KOF - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{normale Leber}}} \right)$$

Gleichung 5

Wobei:

- A_0 = zu implantierende SIR-Sphären-Aktivität [GBq]
- V_{Tumor} = Tumolvolumen
- $V_{\text{normale Leber}}$ = Volumen des Nicht-Tumorgewebes im behandelten Volumen

11.1.2 Auf der Grundlage der KOF durchgeführte Berechnung der verordneten Aktivität für eine lobuläre/super-selektive Behandlung

Bei Patienten, die eine lobuläre oder segmentale Behandlung mit SIR-Spheres-Mikrosphären erhalten, muss die verordnete Aktivität entsprechend der Größe des zu behandelnden Teils der Leber reduziert werden.

$$A_0 = \left[KOF - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{behandelt}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{behandelt}}}{V_{\text{Leber}}} \right]$$

Gleichung 6

Wobei:

- A_0 = zu implantierende SIR-Sphären-Aktivität [GBq]
- V_{Tumor} = Tumolvolumen im behandelten Volumen (d. h. Lappen)
- $V_{\text{behandelt}}$ = Volumen des Nicht-Tumorgewebes im behandelten Volumen (d. h. Lappen)
- V_{Leber} = Gesamtvolumen der gesamten Leber, einschließlich Tumor
- KOF = Körperoberfläche gemäß Gleichung 5

11.2 Partitionsmodell

Bei dieser Methode geht es darum, für die normale Leber und Lunge sichere Strahlendosen auszuwählen und die maximale Aktivität einzubringen, bei der diese Grenzen nicht überschritten werden. Für die vom Tumor erhaltene Dosis gibt es keine Obergrenze.

Das Partitionsmodell sollte verwendet werden, wenn es sich bei der Tumormasse um einen diskreten Bereich innerhalb der Leber handelt. Bei dieser Technik müssen zwei Messungen erfolgen:

1. Messung des Tumolvolumens und des Volumens der normal durchbluteten Leber anhand CT- oder MRT-Scan
2. Messung des Anteils der ^{99m}Tc MAA-Aktivität, die in den Tumor, in die normal durchblutete Leber und in die Lunge gelangt, wie anhand der Bildgebung bestimmt.

Zur Berechnung der einzubringenden Aktivität ist daher Folgendes erforderlich:

- Bestimmen der Volumina der normal durchbluteten Leber und des Tumors und Umrechnung derselben in Masse²
- Bestimmen des Lungenvolumens und Umrechnung in Masse³
- Mithilfe des ^{99m}Tc MAA-Scans wird die Aktivität in der Lunge, im Tumor und in der normal durchbluteten Leber bestimmt
- Bestimmen des Quotienten von Tumor zu Nichttumor (T/N), berechnet als Aktivität pro Masseneinheit des Organs oder Gewebes anhand der folgenden Gleichung:

$$\text{TNR} = \frac{A_{\text{Tumor}}/M_{\text{Tumor}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{durchschnittliche Anzahl oder Aktivität im Tumor}}{\text{durchschnittliche Anzahl oder Aktivität in einer durchbluteten normalen Leber}}$

Gleichung 7

Wobei:

A_{Tumor} = Aktivität im Tumor

M_{Tumor} = Masse des Tumors

A_{PNL} = Aktivität in der durchbluteten normalen Leber

M_{PNL} = Masse der durchbluteten normalen Leber

Zur Berechnung der zu implantierenden Gesamtaktivität verwenden Sie die nachstehenden Gleichungen. Die erforderliche Aktivität sollte unter Berücksichtigung der Lungen- und Normalgewebe-dosen als begrenzende Faktoren berechnet werden.

$$A_0 = \frac{D_{\text{PNL}} (\text{TNR} * M_{\text{Tumor}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Gleichung 8

Wobei:

A_0 = zu implantierende SIR-Sphären-Aktivität [GBq]

D_{PNL} = Mittlere absorbierte Dosis an die durchblutete normale Leber [Gy]

M_{Tumor} = Tumormasse [g]

M_{PNL} = Masse der durchbluteten normalen Leber [g]

L = prozentualer Anteil der Lungenshunts und

$$D_{\text{Tumor}} = \text{TNR} * D_{\text{PNL}}$$

Gleichung 9

Wobei:

D_{Tumor} = Gewünschte absorbierte Dosis an den Tumor [Gy]

12. DOSISVORBEREITUNGSVERFAHREN

12.1 Von Sirtex bereitgestelltes Zubehör:

- V-Vial und 21-G-Kanüle (SIR-V001) mit Kanülenschutz
- V-Vial-Halter (SIR-H001)
- Spritzenschutz (SIR-S001)

12.2 Zusätzlich benötigte Materialien:

- Steriles Wasser für Injektionszwecke
- Zwei 25-G-Entlüftungskanülen mit Filtern
- 5-ml-Spritze
- Alkoholtupfer
- Pinzette
- Dosiskalibrator (Ionenkammer)
- Strahlungsmessgerät
- Spill-Kit für Strahlung

12.3 Dosisvorbereitung

- a. Packen Sie die SIR-Spheres-Mikrosphären aus. Belassen Sie dabei die Versand-Durchstechflasche aus Glas im Bleitopf und stellen Sie ihn auf dem Tisch ab.
- b. Entfernen Sie die Mitte der Aluminiumdichtung mit einer Pinzette von der sterilen V-Vial und wischen Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer ab.
- c. Stellen Sie die V-Vial in den zugehörigen Halter.
- d. Führen Sie eine kurze 25-G-Kanüle mit Filter durch das Septum der V-Vial, bis dieses gerade eben durchstoßen ist, um ein Luftloch zu erzeugen.
- e. Lassen Sie die Versand-Durchstechflasche mit den SIR-Spheres-Mikrosphären im Bleitopf und schütteln Sie diesen, um die SIR-Spheres-Mikrosphären zu resuspendieren. Die Resuspension gewährleistet eine homogene Lösung für die Dosisvorbereitung.
- f. Öffnen Sie den Bleitopf und entnehmen Sie die Versand-Durchstechflasche mit einer Pinzette.
- g. Bestimmen Sie die Gesamtaktivität der SIR-Spheres-Mikrosphären in der Versand-Durchstechflasche mit Hilfe eines Dosiskalibrators und stellen Sie die Versand-Durchstechflasche anschließend wieder in den Bleitopf.
- h. Bestimmen Sie das Volumen, das zur Erzielung der beabsichtigten patientenspezifischen Aktivität benötigt wird.
- i. Entfernen Sie die Mitte der Aluminiumdichtung der Versand-Durchstechflasche mit den SIR-Spheres-Mikrosphären mit einer Pinzette und wischen Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer ab.
- j. Führen Sie eine 25-G-Kanüle mit Filter durch das Septum des Versandfläschchens ein, um ein Luftloch zu schaffen. Stellen Sie dabei sicher, dass die Kanüle weit genug vom Inhalt der Versand-Durchstechflasche entfernt ist.
- k. Verwenden Sie eine abgeschirmte Spritze mit einer mindestens 70 mm langen 21-G-Kanüle, um das Septum der Versand-Durchstechflasche mit den SIR-Spheres-Mikrosphären zu durchstechen. Ziehen Sie die Kanüle einige Male schnell auf und drücken sie wieder herunter, um die SIR-Spheres-Mikrosphären gründlich zu mischen.
- l. Entnehmen Sie das zuvor berechnete Volumen.

- m. Überprüfen Sie die Patientendosis in der V-Vial, indem Sie die Aktivität in der Versand-Durchstechflasche mit dem Dosiskalibrator erneut messen. Nehmen Sie gegebenenfalls eine Korrektur vor.
- n. Transferieren Sie die patientenspezifische Aktivität in die im V Vial-Halter stehende V-Vial mit dem Luftloch.
- o. Entfernen Sie das Luftloch, indem Sie den schwarzen Stopfen fest in die Öffnung stecken.

Die patientenspezifische Aktivität ist damit für den Transport in den Raum, in dem die SIR-Spheres-Mikrosphären in den Patienten eingebracht werden, bereit.

13. IMPLANTATIONSVERFAHREN

Vor der Implantation dieses Produkts muss der Arzt das Schulungshandbuch von Sirtex Medical Pty Ltd für das Einbringen der SIR-Spheres-Harzmikro-sphären gelesen haben.

13.1 Von Sirtex bereitgestelltes Zubehör:

- Verabreichungsset (SIR-D001)
- Verabreichungsbox (SIR-B001)
- V-Vial (SIR-V001)
- V-Vial-Halter (SIR-H001)

13.2 Zusätzlich benötigte Materialien:

- Zwei 20-ml-Luer-Lock-Spritzen, gefüllt mit nicht-ionischer Lösung (entweder 5%ige Glukose-/Dextroselösung oder Wasser für Injektionszwecke).
 - Keine Kochsalzlösung verwenden.
 - Patienten mit Diabetes müssen bei Verwendung von 5%iger Dextrose-/Glukoselösung für die Implantation von SIR-Spheres auf Hyperglykämie beobachtet werden.
- Eine 20-ml-Luer-Lock-Spritze, gefüllt mit nicht-ionischem Kontrastmittel
- Mikrokatheter
 - Die Mikrokatheter müssen einen Innendurchmesser von mindestens 0,53 mm (0,021 Zoll) und eine 45°-Spitzenkonfiguration für Gefäße mit einem 90° Ursprungswinkel besitzen.
- Steriles absorbierendes Material zum Schutz des Angiografiebereichs
- Alkoholtupfer
- Pinzette oder Hämostat
- Strahlungsmessgerät
- Spill-Kit für Strahlung

13.3 Implantationsverfahren

Der Leberarterienkatheter wird von einem geschulten interventionellen Radiologen unter Röntgenführung eingebracht. Diese Methode ermöglicht eine vollständige Kontrolle der genauen Position des Katheters und erlaubt die routinemäßige Überprüfung der Katheterposition während des gesamten Implantationsverfahrens.

Es ist wesentlich, dass die SIR-Spheres-Mikrosphären nicht in andere Organe gelangen, insbesondere nicht in die Bauchspeicheldrüse, den Magen oder den Zwölffingerdarm. Wenn die Möglichkeit besteht, dass SIR-Spheres-Mikrosphären durch die Zwölffingerdarmarterie (GDA) wandern könnten, darf die Implantation nicht fortgesetzt werden. Es kann vorteilhaft sein, die Shunt-Gefäße mit einer intraluminalen Spirale oder einem sonstigen Mittel zu blockieren, um zu verhindern, dass die SIR-Spheres-Mikrosphären in Nicht-Zielorgane gelangen.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

Hinweis: Praktisch alle durch SIR-Spheres-Mikrosphären bedingten Komplikationen entstehen dadurch, dass SIR-Spheres-Mikrosphären versehentlich in kleine, zur Bauchspeicheldrüse, zum Magen oder Zwölffingerdarm führende Blutgefäße gelangen.

Der Radiologe muss die Position des Katheters während des Verfahrens wiederholt prüfen, um sicherzugehen, dass er korrekt sitzt und dass es nicht zu einem Zurückfließen der SIR-Spheres-Mikrosphären in andere Organe kommt. Dies geschieht durch Injizieren von Kontrastmittel durch den mit B markierten Leitungsanschluss des SIR-Spheres Verabreichungssets während der Verabreichung der SIR-Spheres-Mikrosphären. Das Kontrastmittel darf nicht über den mit D markierten Leitungsanschluss verabreicht werden.

SIR-Spheres-Mikrosphären müssen langsam mit einer Geschwindigkeit von maximal 5 ml pro Minute verabreicht werden, da eine schnelle Verabreichung eine stärker konzentrierte Suspension der SIR-Spheres-Mikrosphären zur Folge haben und eine Verstopfung des Mikrokatheters oder einen Rückfluss in die Leberarterie und in andere Organe verursachen kann. Am Ende des Verfahrens wird der Katheter entfernt.

14. ZERLEGEN

- Sobald die Infusion abgeschlossen ist, nehmen Sie den Deckel von der Verabreichungsbox ab.
- Trennen Sie den Patientenkatheter nicht vom Schlauchset.
- Entfernen Sie den Katheter vorsichtig vom Patienten, während er noch am Verabreichungsset befestigt ist. Gehen Sie beim Entfernen und Hantieren mit dem Katheter vorsichtig vor, da er radioaktiv kontaminiert sein kann. Wickeln Sie den Katheter auf und schlagen Sie ihn in ein steriles Tuch ein.
- Lassen Sie alles befestigt und verwenden Sie ein Hämostat, um die Nadeln in die abgeschirmte V-Vial und legen Sie diese (zusammen mit allen potenziell kontaminierten prozeduralen Zubehöriteilen) in den vorgesehenen Behälter für radioaktive Materialien.
- Radioaktive Materialien müssen entsprechend den vor Ort geltenden Vorschriften für die Lagerung radioaktiver Materialien aufbewahrt werden.

15. ABSCHLIESSENDE MASSNAHMEN UND ABFALLENTSORGUNG

- ☐ Nach der Dosisvorbereitung und Verabreichung müssen Gerätschaften und Personen mit einem geeigneten Strahlenmessgerät überprüft werden, um jegliche Kontamination unter Kontrolle zu bringen.
- ☐ Sind wiederverwendbare Zubehöriteile (z. B. Spritzenschutz oder Verabreichungsbox) sichtbar verschmutzt, reinigen Sie die Oberflächen durch Besprühen mit einer Reinigungslösung (0,5%iges Natriumhypochlorit, NaOCl), bis sie gründlich benetzt sind. Anschließend 1 Minute stehen lassen und dann mit einem weichen Tuch abwischen, bis alle sichtbaren Verschmutzungen entfernt sind.
- ☐ Besprühen Sie zum Desinfizieren alle Oberflächen mit 0,5%iger NaOCl-Lösung aus einem Abstand von 15–20 cm, bis sie gründlich benetzt sind. Mindestens 1 Minute stehen lassen. Anschließend mit einem weichen Tuch abwischen, um gegebenenfalls vorhandene Rückstände zu entfernen.
- ☐ Verwenden Sie keine alkoholhaltigen Reiniger oder Scheuermittel für das wiederverwendbare Zubehör.
- ☐ Versuchen Sie nicht, das wiederverwendbare Zubehör durch Hitze zu sterilisieren.

- ☐ Radioaktiv kontaminierte Materialien müssen gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften für die Entsorgung radioaktiver Materialien entsorgt werden.

16. STRAHLENSCHUTZ

Während der Implantation und der anschließenden Nachsorge müssen die gesetzlichen und lokalen Leitlinien für die Verwendung von Strahlung beachtet werden. Bei der Handhabung von SIR-Spheres muss stets ein ordnungsgemäß geeichtes Strahlenmessgerät bereitstehen, um mögliche Risiken einer radioaktiven Kontamination zu erkennen und zu kontrollieren.

Nachfolgend sind beispielhafte gemessene Thermolumineszenzdosimetrie (TLD)-Expositionen für Personal aufgeführt.

Tabelle 1 – Expositionsdosis pro Patient bei der Implantationsvorbereitung (technischer Assistent)

	Rumpf mSv (mrem)	Augenlinse mSv (mrem)	Hände mSv (mrem)
Flache Dosis (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Tiefe Dosis (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Unter der Annahme der Handhabung eines 3-GBq-Produkts und einer Dosisvorbereitungszeit von 30 Minuten. Die Thermolumineszenzdosimeter wurden in der Nähe des Beckens, am Revers und am Arbeitsfinger getragen.

Tabelle 2 – Expositionsdosis pro Patient für das Implantationsverfahren (Arzt)

	Rumpf mSv (mrem)	Augenlinse mSv (mrem)	Hände mSv (mrem)
Flache Dosis (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Tiefe Dosis (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Unter der Annahme einer durchschnittlichen Patientendosis von ca. 2 GBq und einer Injektionsdauer von 20 Minuten.

Expositionsdaten von Patienten, denen durchschnittlich 2,1 GBq implantiert wurden, ca. 5–6 Stunden nach der Implantation, in den folgenden Abständen zum Abdomen des Patienten:

Tabelle 3 – Exposition nach der Implantation

Abstand	Exposition
0,25 m	18,8 µSv/Std.
0,5 m	9,2 µSv/Std.
1,0 m	1,5 µSv/Std.
2,0 m	0,4 µSv/Std.
4,0 m	< 0,1 µSv/Std.

17. KORREKTUR FÜR ZERFALL

Die physikalische Halbwertszeit von Yttrium-90 beträgt 64,1 Stunden. Die Faktoren für den radioaktiven Zerfall müssen zum Zeitpunkt der Vorbereitung der Patientendosis berücksichtigt werden, um den tatsächlichen Wert der vorhandenen Radioaktivität zu berechnen.

Tabelle 4 – Zerfallsfaktoren von SIR-Spheres-Mikrosphären

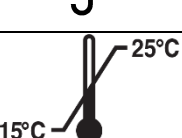
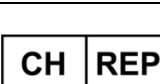
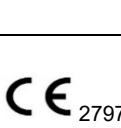
Stunden	Zerfallsfaktor
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Achtung: Die Uhrzeit der Erstkalibrierung muss in die Lokalzeit des Anwenders umgerechnet werden.

CH REP

MedEnvoy Schweiz
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Schweiz

SYMBOLTABELLE	
SYMBOL	SYMBOL-DEFINITION
	Hersteller
	Herstellungsdatum
	Gebrauchsanweisung beachten
	Achtung
	Haltbar bis
	Losnummer oder Chargenbezeichnung
	Bestellnummer
	Seriennummer
	Menge
	Durch Bestrahlung sterilisiert
	Durch Dampf sterilisiert
	Ionisierende Strahlung
	Nur für den Einmalgebrauch. Weist auf ein Medizinprodukt hin, das für die Anwendung an einem einzigen Patienten während eines einzigen Verfahrens bestimmt ist.

SYMBOL	SYMBOL-DEFINITION
	Nicht resterilisieren
	Das Produkt ist nicht mit Naturlatex hergestellt
	Bei beschädigter Packung nicht verwenden
	Vor Feuchtigkeit schützen
	Temperaturbegrenzung
	Achtung: Gemäß Bundesgesetzgebung (USA) darf dieses Produkt nur an Ärzte oder lizenzierte Angehörige der medizinischen Fachkreise abgegeben werden.
	Importeur
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
	CE-Kennzeichnung + Identifikationsnummer der Benannten Stelle.



Μικροσφαίριδια SIR-Spheres® (Μικροσφαίριδια Υπτρίου-90) SIR-Y001

GREEK

1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres αποτελούνται από βιοσυμβατά μικροσφαίριδια υπτρίου-90. Το υπτρίο-90 είναι ένα καθαρό ισότοπο που εκπέμπει υψηλή ενέργεια σωματιδίων βήτα, χωρίς κύρια εκπομπή σωματιδίων γάμμα. Η μέγιστη ενέργεια των σωματιδίων βήτα είναι 2,27 MeV με μέση τιμή 0,93 MeV. Ο χρόνος ημίσιας ζωής είναι 64,1 ώρες. Το μέγιστο εύρος των εκπομπών στον ιστό είναι 11 mm με μέση τιμή 2,5 mm.

Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres εμφυτεύονται εντός των ηπατικών όγκων με ένεση στο εσωτερικό της ηπατικής αρτηρίας με τη χρήση καθετήρα. Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres κατανέμονται ομοιόμορφα στο ήπαρ, κυρίως λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών φυσιολογίας της ηπατικής αρτηριακής ροής, της αναλογίας της αγγείωσης των ιστών του όγκου σε σχέση με το φυσιολογικό ήπαρ και του μεγέθους του όγκου. Ο όγκος συνήθως λαμβάνει υψηλότερη κατανομή πυκνότητας ανά μονάδα των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres σε σχέση με το φυσιολογικό ήπαρ. Η πυκνότητα των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στον όγκο μπορεί να είναι έως και 5 έως 6 φορές μεγαλύτερη από τον φυσιολογικό ιστό του ήπατος. Γενικά, 1 GBq υπτρίου-90/kg ιστού παρέχει δόση ακτινοβολίας 49,67 Gy. Αφού τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres εμφυτευθούν στο ήπαρ, δεν είναι δυνατός ο μεταβολισμός τους ή η απέκκρισή τους και παραμένουν μόνιμα στο ήπαρ. Η κάθε συσκευή προορίζεται για χρήση σε έναν μόνο ασθενή.

2. ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ

Τα μικροσφαίριδια ρητίνης Y-90 SIR-Spheres προορίζονται για εμφύτευση στους ηπατικούς όγκους μέσω της ηπατικής αρτηρίας.

3. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ

Τα μικροσφαίριδια ρητίνης Y-90 SIR-Spheres ενδείκνυνται για τη θεραπεία του μη εξαιρέσιμου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) ή των μη εξαιρέσιμων μεταστατικών ηπατικών όγκων από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο ή με δυσανεξία στη χημειοθεραπεία.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres παρέχονται σε φιαλίδιο με ύδωρ για ενέσιμα. Το κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 GBq Y⁹⁰ ± 10% (κατά τον χρόνο της βαθμονόμησης) σε συνολική ποσότητα 5 cc ύδατος για ενέσιμα. Το κάθε φιαλίδιο περιέχει 40–80 εκατομμύρια μικροσφαίριδια διαμέτρου μεταξύ 20 και 60 μικρομέτρων. Το φιαλίδιο αποστέλλεται εντός δοχείου από μόλυβδο πάχους τουλάχιστον 6,4 mm. Η συσκευασία αποτελείται από ένα σφραγισμένο με πτύχωση γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres εντός ενός δοχείου από μόλυβδο και ένα ένθετο συσκευασίας σε συσκευασία τύπου A.

Οι δραστηριότητες ειδικά για τον ασθενή προετοιμάζονται σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στην Ενότητα 11.

Το φιαλίδιο και το περιεχόμενό του θα πρέπει να φυλάσσονται μέσα στον περιέκτη μεταφοράς σε θερμοκρασία δωματίου (15–25 °C, 59–77 °F).

Η ημερομηνία βαθμονόμησης (για το ραδιενεργό περιεχόμενο), καθώς και οι πληροφορίες της ημερομηνίας λήξης, αναγράφονται στην ετικέτα του φιαλιδίου. Η ωφέλιμη διάρκεια ζωής των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres λήγει 24 ώρες μετά από τον χρόνο της βαθμονόμησης.

5. ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΕΞΑΡΤΗΜΑΤΑ

Τα βοηθητικά εξαρτήματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προετοιμασία της δόσης και τη διαδικασία εμφύτευσης περιλαμβάνουν τα εξής:

- Σετ χορήγησης (SIR-D001)
- Φιαλίδιο V και πωματισμένη βελόνα 21 G (SIR-V001)
- Βάση φιαλιδίου V (SIR-H001)
- Κουτί χορήγησης (SIR-B001)
- Προστατευτικό σύριγγας (SIR-S001)

Αυτά τα βοηθητικά εξαρτήματα έχουν σχεδιαστεί για να προστατεύουν τον χρήστη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας της δόσης, καθώς και τον χρήστη και τον ασθενή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εμφύτευσης. Οι Ενότητες 12–15 παρέχουν πρόσθετες προφυλάξεις ασφάλειας για τους χρήστες, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η έκθεση στην ακτινοβολία θα διατηρηθεί στο κατώτερο ευλόγως εφικτό επίπεδο (ALARA).

6. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres αντενδείκνυνται στους ασθενείς οι οποίοι:

- είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με εξωτερική δέσμη ακτινοβολίας στο ήπαρ
- έχουν ασκίτη ή κλινική ηπατική ανεπάρκεια
- έχουν έντονα παθολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (LFT)
- έχουν ολική χολερυθρίνη > 2,0 mg/dL ή/και λευκωματίνη < 3,0 g/dL
- έχουν απορροφηθεί δόση ακτινοβολίας στους πνεύμονες ≥ 30 Gy, όπως εκτιμάται από τη μελέτη μακροσυσσωματωμένης λευκωματίνης με τεχνήτιο-99m (^{99m}Tc MAA) που περιγράφεται στην Ενότητα 10
- έχουν αγγειογραφία προκαταρκτικής αξιολόγησης που καταδεικνύει δυνητικές οδούς για την αναπόθεση των μικροσφαιριδίων σε όργανα εκτός στόχου, όπως το στομάχι, το πάγκρεας ή τα έντερα
- είναι έγκυοι

7. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- **Χορήγηση μικροσφαιριδίων SIR-Spheres εντός στόχου**

Η ακούσια χορήγηση μικροσφαιριδίων SIR-Spheres σε εξω-ηπατικές δομές, όπως το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο, η χοληδόχος κύστη ή το πάγκρεας, ενδέχεται να προκαλέσει τραυματισμό από την ακτινοβολία σε αυτές τις δομές, μεταξύ των οποίων, οξύ κοιλιακό πόνο, οξεία γαστρίτιδα, οξεία χολοκυστίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα και έλκος του πεπτικού. Πρέπει να εφαρμόζονται τεχνικές αγγειογραφίας προκειμένου να αποτραπεί η χορήγηση μικροσφαιριδίων SIR-Spheres εκτός στόχου, σε οποιοδήποτε εξω-ηπατικές δομές.

- **Επαγόμενη από ακτινοεμβολισμό νόσος του ήπατος (REILD)**

Η χορήγηση υπερβολικής ακτινοβολίας στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα μπορεί να προκαλέσει REILD. Ο κίνδυνος REILD ενδέχεται επίσης να είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋφιστάμενη νόσο του ήπατος. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο

μείωσης της προβλεπόμενης ενεργότητας των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στις ακόλουθες κλινικές συνθήκες¹:

- Μειωμένο ηπατικό λειτουργικό απόθεμα λόγω στεάτωσης, στεατοηπατίτιδας, ηπατίτιδας ή κίρρωσης
- Αυξημένο αρχικό επίπεδο χολερυθρίνης
- Πρότερη ηπατική εκτομή
- Πρότερη θεραπεία κατευθυνόμενη στο ήπαρ
- Εκτεταμένη πρότερη θεραπεία με συστηματική χημειοθεραπεία ή/και βιολογικές θεραπείες

- **Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία**

Τα υψηλά επίπεδα της εμφυτευμένης ακτινοβολίας ή/και η υπερβολική διαφυγή προς τον πνεύμονα μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονίτιδα από ακτινοβολία. Η δόση ακτινοβολίας που χορηγείται στον πνεύμονα πρέπει να περιορίζεται στα ≤ 30 Gy για μία μεμονωμένη συνεδρία θεραπείας και σε συγκεντρωτική δόση ≤ 50 Gy.

- **Άλλοι τύποι όγκου**

Τα προφίλ ασφάλειας, απόδοσης και οφέλους/κινδύνου των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων όγκων εκτός των ενδείξεων χρήσης δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί.

8. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συσκευής αυτής σε εγκύους γυναίκες, σε μητέρες που θηλάζουν ή σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί.
- Αμέσως μετά την εμφύτευση των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres πρέπει να διενεργείται μια σάρωση SPECT ή PET της άνω κοιλίας. Η σάρωση SPECT ή PET θα ανιχνεύσει την ακτινοβολία του υπτρίου-90, ώστε να επιβεβαιώσει την τοποθέτηση των μικροσφαιριδίων στο ήπαρ.
- Το προϊόν αυτό είναι ραδιενεργό. Η χρήση της συσκευής αυτής είναι ρυθμιζόμενη και πρέπει να τηρούνται οι τοπικοί κανονισμοί κατά τον χειρισμό της.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποδεκτές τεχνικές προστασίας από την ακτινοβολία για την προστασία του προσωπικού, όταν χειρίζεται το ισότοπο και τον ασθενή.
- Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν γαστρικά προβλήματα μετά τη θεραπεία, αλλά οι αναστολές αντλίας πρωτονίων (PPI) ή οι ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ της ισταμίνης (παράγοντες αποκλεισμού H₂) μπορούν να χρησιμοποιηθούν την προηγούμενη ημέρα της εμφύτευσης μικροσφαιριδίων SIR-Spheres και να συνεχιστούν όπως χρειάζεται, για τον περιορισμό των γαστρικών επιπλοκών.
- Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κοιλιακό άλγος αμέσως μετά τη χορήγηση των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres και μπορεί να χρειαστούν χορήγηση παυσίπονων.
- Τα μικροσφαίριδια SIR-Spheres έχουν καταδείξει ένα ήπιο δυναμικό ευαισθητοποίησης όταν εξετάστηκαν δερματικά σε μοντέλο πειραματόζωνων.

9. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Όταν ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία με την κατάλληλη τεχνική, χωρίς τη χορήγηση υπερβολικής ακτινοβολίας σε κανένα όργανο, τα συνήθη ανεπιθύμητα συμβάντα μετά από τη λήψη των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres είναι πυρετός, παροδική μείωση της αιμοσφαιρίνης, παροδική θρομβοκυτταροπενία, ήπιες έως μέτριες μορφές ανωμαλίες στις εξετάσεις

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

ηπατικής λειτουργίας (ήπια αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της αλκαλικής φωσφατάσης, της χολερυθρίνης), κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετός και διάρροια.

Δυναμικά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα λόγω υψηλής ακτινοβολίας

Οξεία παγκρεατίτιδα: προκαλεί άμεσο κοιλιακό άλγος βαριάς μορφής. Επιβεβαιώστε με απεικόνιση SPECT ή PET της κοιλιακής χώρας και με εξέταση αμύλων ορού.

Πνευμονίτιδα από ακτινοβολία: προκαλεί υπερβολικό μη παραγωγικό βήχα. Επιβεβαιώστε με ενδείξεις πνευμονίτιδας στις ακτινογραφίες.

Οξεία γαστρίτιδα: προκαλεί κοιλιακό άλγος. Επιβεβαιώστε με τυπικές μεθόδους για τη διάγνωση του γαστρικού έλκους.

Οξεία χολοκυστίτιδα: προκαλεί σημαντικό πόνο στην περιοχή της άνω κοιλίας και μπορεί να απαιτήσει χολοκυστεκτομή για την αποδρομή. Επιβεβαιώστε με κατάλληλες μελέτες απεικόνισης.

Επαγόμενη από ακτινοεμβολισμό νόσος του ήπατος (REILD): Η REILD είναι μια σπάνια επιπλοκή μετά από επιλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία (SIRT). Η REILD χαρακτηρίζεται από μια καλώς καθορισμένη πλειάδα προσωρινών, κλινικών, βιοχημικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων. Συνήθως παρουσιάζεται περίπου 4 έως 8 εβδομάδες μετά από τη SIRT και χαρακτηρίζεται κλινικά από ίκτερο και ασκτική απουσία εξέλιξης του όγκου ή έμφραξη της χοληδόχου οδού.

Η συνήθης βιοχημική εικόνα της REILD είναι αυξημένη χολερυθρίνη (> 3 mg/dL) σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ALP) και γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (GGT) στις περισσότερες περιπτώσεις, συνοδευόμενες από ουσιαστικά καμία μεταβολή στις τρανσαμινάσες (AST και ALT). Εάν πραγματοποιηθεί βιοψία ήπατος, η συνήθης ιστολογική εικόνα είναι εικόνα έμφραξης των κολποειδών που ενδέχεται να προσομοιάζει σε φλεβοαποφρακτική νόσο.

Η REILD μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε μη κίρρωτικούς, όσο και σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Η θεραπεία προφύλαξης με μεθυλοπρεδνιζολόνη και ουροδεοξυχολικό οξύ, με έναρξη την ημέρα της SIRT και συνέχιση για δύο μήνες, ενδέχεται να μειώσει την επίπτωση της REILD.

Κατά τη θεραπεία της REILD, μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, αλλά τόσο τα κορτικοστεροειδή όσο και η ηπαρίνη ενδέχεται να είναι χρήσιμα μόνον εάν ξεκινήσουν πολύ πρώιμα στην πορεία της νόσου. Βλ. επίσης *Ενότητα 7 Προειδοποιήσεις*.

10. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς με μη εξαιρετικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) ή μη εξαιρετικούς μεταστατικούς ηπατικούς όγκους από καρκίνο του εντέρου και του ορθού σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο ή με δυσανεξία στη χημειοθεραπεία μπορούν να εξεταστούν για θεραπεία με SIR-Spheres. Η ικανότητα διεξαγωγής με ασφάλεια εκτομής του ή των όγκων προσδιορίζεται με εξέταση των μεμονωμένων χαρακτηριστικών του ασθενούς, για παράδειγμα από διεπιστημονικό ογκολογικό συμβούλιο. Οι ασθενείς θεωρούνται ότι έχουν ανθεκτική νόσο ή δυσανεξία στην χημειοθεραπεία μετά από τουλάχιστον μία φαρμακευτική ή βιολογική χημειοθεραπεία. Το πιθανό όφελος από την επιλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο της νόσου στο εσωτερικό του ήπατος αποκομίζεται από τους ασθενείς με κατάλληλη αγγειακή ανατομία του ήπατος και του περιβάλλοντος ιστού, σχετικά καλή λειτουργία του ήπατος ή ηπατικό λειτουργικό απόθεμα, χαμηλό ποσοστό πνευμονικής διαφυγής και κατάλληλη προβλεπόμενη ενεργότητα.

10.1 Εξετάσεις ασθενών πριν από τη θεραπεία με μικροσφαιρίδια SIR-Spheres

Οι ακόλουθες εξετάσεις πραγματοποιούνται πριν από τη θεραπεία προκειμένου να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής είναι κατάλληλος για θεραπεία με μικροσφαιρίδια ρητίνης Y-90 SIR-Spheres και να προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση SIR-Spheres που πρέπει να συνταγογραφηθεί:

- Μια αγγειογραφία ήπατος για τον προσδιορισμό της αρτηριακής ανατομίας του ήπατος
- Σάρωση ^{99m}Tc MAA για τον προσδιορισμό του ποσοστού της πνευμονικής διαφυγής για την αξιολόγηση της δόσης ακτινοβολίας στην οποία θα εκτεθεί ο πνεύμονας
- Βιοχημικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας
- CT, PET/CT ή MRI για τον προσδιορισμό της έκτασης της νόσου και του όγκου του πνεύμονα, του όγκου και του ήπατος, για υπολογισμούς της δόσης

10.2 Τεχνική για τη διενέργεια της ενδοηπατικής σάρωσης τεχνιτίου MAA

Για την αξιολόγηση της αρτηριακής αιμάτωσης του ήπατος και του κλάσματος του ραδιοφαρμακευτικού ιχνηθέτη που θα διέλθει από το ήπαρ και θα προσκολληθεί στους πνεύμονες:

Εγχύστε περίπου 150 MBq ^{99m}Tc MAA στην ηπατική αρτηρία, μέσω καθετήρα.

Χρησιμοποιήστε μια κάμερα γάμμα μεγάλου FOV και λάβετε εικόνες του θώρακα και της κοιλιακής χώρας (με τον ίδιο χρόνο λήψης).

Σχεδιάστε την περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) γύρω από ολόκληρο το ήπαρ και ολόκληρο τον πνεύμονα και λάβετε τις συνολικές μετρήσεις για τον πνεύμονα και το ήπαρ.

10.3 Διαδικασία υπολογισμού πνευμονικής διαφυγής

Υπολογίστε το κλάσμα πνευμονικής διαφυγής (L) χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

$$L = \left(\frac{\text{Μετρήσεις πνεύμονα}}{\text{Μετρήσεις ήπατος} + \text{Μετρήσεις πνεύμονα}} \right)$$

Εξίσωση 1

Προκειμένου να βελτιστοποιήσετε τον λόγο κινδύνου έναντι οφέλους για τους ασθενείς που λαμβάνουν μικροσφαιρίδια SIR-Spheres, απαιτείται να περιοριστεί η έκθεση των πνευμόνων σε ακτινοβολία σε ≤ 30 Gy. Ο υπολογισμός της εκτιμώμενης έκθεσης των πνευμόνων σε ακτινοβολία παρέχεται από τον ακόλουθο τύπο:

Ενεργότητα που ενδεχομένως να φθάσει στον πνεύμονα:

$$A_{\text{πνεύμονα}} = A_{\text{συνολική}} \times L$$

Εξίσωση 2

Όπου:

$A_{\text{πνεύμονα}}$ = ενεργότητα πνεύμονα [GBq]

$A_{\text{πνεύμονα}}$ = συνολική προβλεπόμενη

ενεργότητα [GBq]

L = κλάσμα πνευμονικής διαφυγής

Η δόση που προκύπτει για τον πνεύμονα, δεδομένου ότι μια συγκεκριμένη ποσότητα ενεργότητας διαφεύγει από το ήπαρ προς τον πνεύμονα:

$$D_{\text{πνεύμονα}} = \frac{49670 \times A_{\text{πνεύμονα}}}{M_{\text{πνεύμονα}}}$$

Εξίσωση 3

Όπου:

$D_{\text{πνεύμονα}}$ = δόση πνεύμονα [Gy]

$A_{\text{πνεύμονα}}$ = ενεργότητα πνεύμονα [GBq]

$M_{\text{πνεύμονα}}$ = μάζα του πνεύμονα [g]

11. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ

Υπάρχουν δύο αποδεκτές μέθοδοι για τον υπολογισμό της δόσης ακτινοβολίας του ασθενούς, το μοντέλο εμβαδού επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA) και το μοντέλο διαμερισματοποίησης.

11.1 Η μέθοδος εμβαδού επιφάνειας σώματος (Body Surface Area, BSA)

Στη μέθοδο BSA, η ενεργότητα του υπηρίου-90 κυμαίνεται ανάλογα με το μέγεθος του ασθενούς και το μέγεθος του όγκου εντός του ήπατος. Η μέθοδος BSA μπορεί να χρησιμοποιείται όταν γίνεται θεραπεία του όγκου ενός μεμονωμένου θεραπευόμενου λοβού, καθώς και του όγκου ολόκληρου του ήπατος.

Η προσέγγιση της λοβιαίας θεραπείας έναντι της θεραπείας ολόκληρου του ήπατος με μικροσφαιρίδια SIR-Spheres βασίζεται στην παρουσία ορατών όγκων κατά την απεικόνιση CT ή MR πριν από τη θεραπεία. Εάν ηπατικοί όγκοι είναι ορατοί μόνον σε έναν λοβό, τότε τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres θα πρέπει να χορηγούνται μόνον στον συγκεκριμένο λοβό, προκειμένου ο απέναντι λοβός να μην υποβάλλεται σε εσωτερική ακτινοβολία χωρίς να χρειάζεται.

Πρέπει πρώτα να προσδιορίζεται η BSA και υπολογίζεται με την ακόλουθη εξίσωση:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Εξίσωση 4

Όπου:

BSA = Εμβαδόν επιφάνειας σώματος

H = ύψος σε μέτρα

W = βάρος σε κιλά

11.1.1 Υπολογισμός προβλεπόμενης ενεργότητας BSA για θεραπεία ολόκληρου του ήπατος/αμφιλοβιαία θεραπεία

$$A_{\text{Διαχ}} = (BSA - 0,2) \times \left(\frac{V_{\text{Όγκου}}}{V_{\text{Όγκου}} + V_{\text{φυσιολ. ήπατος}}} \right)$$

Εξίσωση 5

Όπου:

$A_{\text{Διαχ}}$ = ενεργότητα SIR-Spheres προς εμφύτευση [GBq]

$V_{\text{Όγκου}}$ = όγκος του όγκου

$V_{\text{φυσιολ. ήπατος}}$ = όγκος ιστού εκτός του όγκου στον θεραπευόμενο όγκο

11.1.2 Υπολογισμός προβλεπόμενης ενεργότητας BSA για λοβιαία ή υπερεπιλεκτική θεραπεία

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε λοβιαία ή τμηματική θεραπεία με μικροσφαιρίδια SIR-Spheres, η προβλεπόμενη ενεργότητα πρέπει να μειώνεται ανάλογα με το μέγεθος του τμήματος του ήπατος που υποβάλλεται σε θεραπεία.

$$A_{\text{Διαχ}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Όγκου}}}{V_{\text{Θεραπ}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Θεραπ}}}{V_{\text{Ηπατος}}} \right]$$

Εξίσωση 6

Όπου:

$A_{\text{Διαχ}}$ = ενεργότητα SIR-Spheres προς εμφύτευση [GBq]

$V_{\text{Όγκου}}$ = όγκος του όγκου στον θεραπευόμενο όγκο (δηλαδή στον λοβό)

$V_{\text{Θεραπ}}$ = όγκος ιστού εκτός του όγκου στον θεραπευόμενο όγκο (δηλαδή στον λοβό)

$V_{\text{Ηπατος}}$ = συνολικός όγκος ολόκληρου του ήπατος, συμπεριλαμβανομένου του όγκου

BSA = Εμβαδόν επιφάνειας σώματος, σύμφωνα με την Εξίσωση 5

11.2 Μοντέλο διαμερισματοποίησης

Αυτή η μέθοδος αφορά την επιλογή ασφαλών δόσεων ακτινοβολίας στο φυσιολογικό ήπαρ και στον πνεύμονα και την εμφύτευση της μέγιστης

ενεργότητας η οποία δεν υπερβαίνει τα όρια αυτά. Η δόση που προσλαμβάνεται από τον όγκο δεν έχει ανώτερο όριο.

Το μοντέλο διαμερισματοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η μάζα του όγκου βρίσκεται σε μια διακριτή περιοχή εντός του ήπατος. Η τεχνική απαιτεί τη διενέργεια δύο μετρήσεων:

1. Μέτρηση του όγκου του καρκινικού όγκου και του φυσιολογικού αιματούμενου ήπατος που καθορίζεται από σάρωση CT ή MR.
2. Μέτρηση των ποσοστών της ενεργότητας της ^{99m}Tc MAA που προσκολλάται στον καρκινικό όγκο, στο φυσιολογικό αιματούμενο ήπαρ και στον πνεύμονα, όπως καθορίζεται από την απεικόνιση.

Συνεπώς, για τον υπολογισμό της ενεργότητας που πρόκειται να εμφυτευθεί, είναι απαραίτητο να γίνουν τα εξής:

- Προσδιορισμός των όγκων του φυσιολογικού αιματούμενου ήπατος και του καρκινικού όγκου και μετατροπή του κάθε όγκου σε μάζα²
- Προσδιορισμός του όγκου του πνεύμονα και μετατροπή σε μάζα³
- Προσδιορισμός της ενεργότητας στον πνεύμονα, στον όγκο και στο αιματούμενο φυσιολογικό ήπαρ, με τη χρήση της σάρωσης ^{99m}Tc MAA
- Προσδιορισμός της αναλογίας ενεργότητας όγκου προς τη φυσιολογική ενεργότητα (TNR), η οποία υπολογίζεται ως η ενεργότητα ανά μονάδα μάζας του οργάνου ή του ιστού, με χρήση της ακόλουθης εξίσωσης:

$$TNR = \frac{A_{\text{Ογκου}}/M_{\text{Ογκου}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{μέσες τιμές μέτρησης ή ενεργότητα εντός του όγκου}}{\text{μέσες τιμές μετρήσεων ή ενεργότητα εντός του όγκου}}$

Εξίσωση 7

Όπου:

$A_{\text{Ογκου}}$ = Ενεργότητα εντός του όγκου

$M_{\text{Ογκου}}$ = Μάζα του όγκου

A_{PNL} = Ενεργότητα στο αιματούμενο

φυσιολογικό ήπαρ

M_{PNL} = Μάζα του αιματούμενου φυσιολογικού ήπατος

Για τον υπολογισμό της συνολικής ενεργότητας που θα εμφυτευθεί, χρησιμοποιήστε τις παρακάτω εξισώσεις. Η απαιτούμενη ενεργότητα θα πρέπει να υπολογίζεται λαμβάνοντας υπ' όψιν τις δόσεις του πνεύμονα και του φυσιολογικού ιστού ως περιοριστικούς παράγοντες.

$$A_{\text{Διαχ}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{Ογκου}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Εξίσωση 8

Όπου:

$A_{\text{Διαχ}}$ = ενεργότητα SIR-Spheres προς εμφύτευση [GBq]

D_{PNL} = Μέση απορροφούμενη δόση στο αιματούμενο φυσιολογικό ήπαρ [Gy]

$M_{\text{Ογκου}}$ = Μάζα του όγκου [g]

M_{PNL} = Μάζα του αιματούμενου φυσιολογικού ήπατος [g]

L = Κλάσμα πνευμονικής διαφυγής

και

$$D_{\text{Ογκου}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Εξίσωση 9

Όπου:

$D_{\text{Ογκου}}$ = Επιθυμητή απορροφούμενη δόση στον όγκο [Gy]

12. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑΣ ΔΟΣΗΣ

12.1 Εξαρτήματα που παρέχονται από τη Sirtex:

- Φιαλίδιο V και πωματισμένη βελόνα 21 G (SIR-V001)
- Βάση φιαλιδίου V (SIR-H001)
- Προστατευτικό σύριγγας (SIR-S001)

12.2 Πρόσθετα αναλώσιμα που χρειάζονται:

- Στείρο ύδωρ για ενέσιμα
- Δύο βελόνες 25 G με εξαιρισμό, με φίλτρα
- Σύριγγα 5 mL
- Τολύπια με αλκοόλη
- Λαβίδα
- Βαθμονομητή δόσης (θάλαμο ιόντων)
- Μετρητή παρακολούθησης ραδιενέργειας
- Κιτ έκχυσης ραδιενέργειας

12.3 Διαδικασία προετοιμασίας της δόσης

- a. Αποσυσκευάστε τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres, αφήνοντας το γυάλινο φιαλίδιο αποστολής, μέσα στο δοχείο από μόλυβδο, επάνω στον πάγκο.
- b. Αφαιρέστε το κέντρο της αλουμινένιας σφράγισης από το στείρο φιαλίδιο V με μια λαβίδα και σκουπίστε το διάφραγμα με ένα τολύπιο αλκοόλης.
- c. Τοποθετήστε το φιαλίδιο V στη βάση φιαλιδίου V.
- d. Εισαγάγετε μια κοντή βελόνα 25 gauge με φίλτρο μέσα από το διάφραγμα του φιαλιδίου V, έως ότου μόλις τρυπήσει το διάφραγμα, για να δημιουργηθεί μια οπή εξαιρισμού.
- e. Αφαιρέστε το φιαλίδιο αποστολής με τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres από το δοχείο από μόλυβδο και ανακινήστε το για να επανεναιωρηθούν τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres. Η επανεναιώρηση διασφαλίζει τη δημιουργία ενός ομοιογενούς διαλύματος για την προετοιμασία της δόσης.
- f. Ανοίξτε το δοχείο από μόλυβδο και αφαιρέστε το φιαλίδιο αποστολής, χρησιμοποιώντας μια λαβίδα.
- g. Προσδιορίστε τη συνολική ενεργότητα των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στο φιαλίδιο αποστολής χρησιμοποιώντας έναν βαθμονομητή δόσης, έπειτα επιστρέψτε το φιαλίδιο αποστολής στο δοχείο από μόλυβδο.
- h. Προσδιορίστε τον όγκο που πρέπει να αφαιρεθεί για να παρασχεθεί στον ασθενή η ειδική για τον ασθενή ενεργότητα.
- i. Αφαιρέστε το κέντρο της αλουμινένιας σφράγισης του φιαλιδίου αποστολής με τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres και σκουπίστε το διάφραγμα με ένα τολύπιο αλκοόλης.
- j. Εισαγάγετε μια βελόνα 25 gauge με φίλτρο στο διάφραγμα του φιαλιδίου αποστολής για να δημιουργήσετε μια οπή εξαιρισμού, διασφαλίζοντας ότι η βελόνα βρίσκεται αρκετά μακριά από το περιεχόμενο του φιαλιδίου αποστολής.
- k. Χρησιμοποιήστε μια θωρακισμένη σύριγγα με βελόνα 21 gauge με μήκος τουλάχιστον 70 mm για να διατρήσετε το διάφραγμα του φιαλιδίου αποστολής των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres και αναρροφήστε γρήγορα εμπρός και πίσω αρκετές φορές για να αναμειχτεί καλά τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres.
- l. Αναρροφήστε τον προϋπολογισμένο όγκο.
- m. Επιβεβαιώστε τη δόση του ασθενούς στο φιαλίδιο V μετρώντας ξανά την ενεργότητα στο φιαλίδιο αποστολής με τον βαθμονομητή δόσης και, εάν είναι απαραίτητο, διορθώστε.

- n. Μεταφέρετε την ειδική για τον ασθενή ενεργότητα στο φιαλίδιο V με εξαιρισμό, στη βάση φιαλιδίου V.
- o. Αφαιρέστε την οπή εξαιρισμού και τοποθετήστε και πάλι με ασφάλεια το πώμα στο άνοιγμα.

Η ειδική για τον ασθενή ενεργότητα είναι τώρα έτοιμη για μεταφορά στην αίθουσα εμφύτευσης των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres.

13. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ

Οι ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στο *Εγχειρίδιο εκπαίδευσης της Sirtex Medical Pty Ltd* σχετικά με τη χορήγηση των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres προτού επιχειρήσουν την εμφύτευση αυτής της συσκευής.

13.1 Εξαρτήματα που παρέχονται από τη Sirtex:

- Σετ χορήγησης (SIR-D001)
- Κουτί χορήγησης (SIR-B001)
- Φιαλίδιο V (SIR-V001)
- Βάση φιαλιδίου V (SIR-H001)

13.2 Πρόσθετα αναλώσιμα που χρειάζονται:

- Δύο σύριγγες 20 mL με σύνδεσμο Luer Lock πληρωμένες με μη ιοντικό διάλυμα (είτε γλυκόζη/δεξτρόνης 5% είτε ύδωρ για ενέσιμα).
 - ο Μη χρησιμοποιείτε αλατούχο διάλυμα.
 - ο Εάν χρησιμοποιηθεί διάλυμα γλυκόζης/δεξτρόνης 5% για την εμφύτευση των SIR-Spheres, οι ασθενείς με διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία.
- Μία σύριγγα 20 mL με σύνδεσμο Luer Lock πληρωμένη με μη ιοντικό σκιαγραφικό μέσο.
- Μικροκαθετήρας.
 - ο Οι μικροκαθετήρες θα πρέπει να έχουν εσωτερική διάμετρο τουλάχιστον 0,53 mm (0,021") και διαμέτρηση άκρου 45° για τα δοχεία με έξοδο 90°.
- Στείρο απορροφητικό υλικό για την προστασία του σημείου της αγγειογραφίας.
- Τολύπια με αλκοόλη
- Λαβίδα ή αιμοστάτη
- Μετρητή παρακολούθησης ραδιενέργειας
- Κιτ έκχυσης ραδιενέργειας

13.3 Διαδικασία εμφύτευσης

Ο καθετήρας της ηπατικής αρτηρίας εισάγεται υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση από εκπαιδευμένο επεμβατικό ακτινολόγο. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τον πλήρη έλεγχο του σημείου τοποθέτησης του καθετήρα με ακρίβεια και επιτρέπει τον τακτικό έλεγχο της θέσης του καθετήρα καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας εμφύτευσης.

Είναι σημαντικό τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres να μη χορηγούνται σε άλλα όργανα, συγκεκριμένα στο πάγκρεας, στον στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο. Εάν υπάρχει πιθανότητα μετακίνησης των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στην γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία, τότε η εμφύτευση δεν πρέπει να διενεργηθεί. Μπορεί να είναι προτιμότερο να γίνει έμφραξη των αγγείων διαφυγής με ένα ενδαυλικό σπείρωμα ή με άλλον παράγοντα, ώστε να αποφευχθεί η ροή των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres προς όργανα εκτός στόχου.

Σημείωση: Ουσιαστικά όλες οι επιπλοκές από τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres προκύπτουν από την ακούσια χορήγηση των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που πηγαίνουν στο πάγκρεας, στον στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging.
2021 Mar;65(1):32-42.

Ο ακτινολόγος πρέπει να ελέγχει συνεχώς τη θέση του καθετήρα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, έτσι ώστε να διασφαλίζει ότι παραμένει στο σωστό σημείο τοποθέτησης και ότι δεν παρατηρείται παλινδρόμηση των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres σε άλλα όργανα. Αυτό διενεργείται με την έγχυση σκιαγραφικού μέσω της θύρας της γραμμής B του σετ χορήγησης SIR-Spheres κατά τη διάρκεια της χορήγησης των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres. Το σκιαγραφικό μέσο δεν πρέπει να χορηγείται στη θύρα της γραμμής D.

Τα μικροσφαιρίδια SIR-Spheres πρέπει να χορηγούνται αργά, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 5 mL ανά λεπτό. Η ταχεία χορήγηση μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία εναιωρήματος SIR-Spheres με μεγαλύτερη συγκέντρωση το οποίο μπορεί να προκαλέσει έμφραξη του μικροκαθετήρα ή παλινδρόμηση στην ηπατική αρτηρία και στο εσωτερικό άλλων οργάνων. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας, ο καθετήρας αφαιρείται.

14. ΑΠΟΣΥΝΑΡΜΟΛΟΓΗΣΗ

- Αφού ολοκληρωθεί η έγχυση, αφαιρέστε το καπάκι από το κουτί χορήγησης.
- Μην αποσυνδέετε τον καθετήρα του ασθενούς από το σετ σωλήνωσης.
- Αφαιρέστε προσεκτικά τον καθετήρα από τον ασθενή, ενώ παραμένει συνδεδεμένος στο σετ χορήγησης. Δώστε προσοχή κατά την αφαίρεση και τον χειρισμό του καθετήρα, καθώς ενδέχεται να έχει μολυνθεί με ραδιενέργεια. Τυλίξτε τον καθετήρα και διπλώστε τον σε μια αποστειρωμένη πετσέτα.
- Αφήνοντας τα πάντα προσαρτημένα, ωθήστε τις βελόνες προς τα κάτω (αιμοστάτης) μέσα στο θωρακισμένο φιαλίδιο V και τοποθετήστε το (μαζί με όλα τα δυνατικά μολυσμένα εξαρτήματα της διαδικασίας) μέσα στον ειδικό περιέκτη για ραδιενεργό υλικό.
- Τα ραδιενεργά υλικά πρέπει να φυλάσσονται σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς που διέπουν τη φύλαξη ραδιενεργών υλικών.

15. ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΑΠΟΒΛΗΤΩΝ

- Μετά την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης, ελέγξτε τον εξοπλισμό και τα άτομα χρησιμοποιώντας κατάλληλο μετρητή παρακολούθησης ραδιενέργειας, για να διασφαλιστεί ότι οποιαδήποτε μόλυνση θα περιοριστεί.
- Εάν τα επαναχρησιμοποιήσιμα εξαρτήματα (δηλαδή θωράκιση σύριγγας ή κουτί χορήγησης) είναι ορατά λερωμένα, καθαρίστε τις επιφάνειες ψεκάζοντας με διάλυμα καθαρισμού (υποχλωριώδες νάτριο, NaOCl 0,5%) ωςότου διαβραχούν σχολαστικά. Αφήστε να μείνει επί 1 λεπτό. Σκουπίστε με ένα μαλακό πανί, ωςότου απομακρυνθούν όλοι οι ορατοί ρύποι.
- Για απολύμανση, ψεκάστε όλες τις επιφάνειες με διάλυμα NaOCl 0,5% από απόσταση 15–20 cm (6–8") ωςότου διαβραχούν σχολαστικά. Αφήστε να μείνει επί τουλάχιστον 1 λεπτό. Έπειτα σκουπίστε με ένα μαλακό πανί για να απομακρυνθούν τυχόν κατάλοιπα.
- Μη χρησιμοποιείτε καθαριστικά με βάση το οινόπνευμα ή λειανικά στα επαναχρησιμοποιήσιμα εξαρτήματα.
- Μην επιχειρείτε να αποστειρώσετε τα επαναχρησιμοποιήσιμα εξαρτήματα με θερμότητα.
- Τα υλικά που έχουν μολυνθεί με ραδιενεργό υλικό πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς που διέπουν την απόρριψη ραδιενεργών υλικών.

16. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Θα πρέπει να τηρούνται οι ρυθμιστικές και οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη χρήση της ακτινοβολίας αναφορικά με τη φροντίδα κατά την εμφύτευση και μετά την εμφύτευση. Όταν γίνεται χειρισμός SIR-Spheres πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμος ένας κατάλληλα βαθμονομημένος μετρητής παρακολούθησης ραδιενέργειας για τον εντοπισμό και τον έλεγχο των δυνητικών κινδύνων ραδιενεργούς μόλυνσης.

Τα παρακάτω αποτελούν δείγματα μετρήσεων έκθεσης του προσωπικού με δοσίμετρο θερμωταύγειας (TLD).

Πίνακας 1 – Τυπική δόση έκθεσης ανά ασθενή για την προετοιμασία του εμφυτεύματος (Τεχνολόγος)

	Κορμός mSv (mrem)	Φακός του ματιού mSv (mrem)	Χέρια mSv (mrem)
Δόση κατάποσης (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Εν τω βάθει δόση (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Θεωρώντας χειρισμό μιας συσκευής 3 GBq και χρόνο προετοιμασίας της δόσης 30 λεπτών. Χρησιμοποιήθηκαν TLD κοντά στη λεκάνη, στον γιακά του πουκαμίσου και στο δάχτυλο εργασίας.

Πίνακας 2 – Τυπική δόση έκθεσης ανά ασθενή για τη διαδικασία εμφύτευσης (Ιατρός)

	Κορμός mSv (mrem)	Φακός του ματιού mSv (mrem)	Χέρια mSv (mrem)
Δόση κατάποσης (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Εν τω βάθει δόση (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Θεωρώντας μέση δόση ασθενούς περίπου 2 GBq και χρόνο έγχυσης της δόσης 20 λεπτών.

Δεδομένα έκθεσης από ασθενείς που έχουν λάβει εμφύτευμα με μέση τιμή 2,1 GBq περίπου 5–6 ώρες μετά την εμφύτευση σε διάφορες αποστάσεις από την κοιλιακή χώρα του ασθενούς:

Πίνακας 3 – Έκθεση μετά την εμφύτευση

Απόσταση	Έκθεση
0,25 m	18,8 μ Sv/ώρα
0,5 m	9,2 μ Sv/ώρα
1,0 m	1,5 μ Sv/ώρα
2,0 m	0,4 μ Sv/ώρα
4,0 m	<0,1 μ Sv/ώρα

17. ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΑΣΗ

Η φυσική διάρκεια ημίσειας ζωής του υπτρίου-90 είναι 64,1 ώρες. Οι συντελεστές ραδιενεργού διάσπασης θα πρέπει να εφαρμόζονται κατά τον χρόνο προετοιμασίας της δόσης του ασθενούς, προκειμένου να υπολογιστεί η πραγματική τιμή της παρούσας ραδιενέργειας.

Πίνακας 4 – Συντελεστές διάσπασης των μικροσφαιριδίων SIR-Spheres

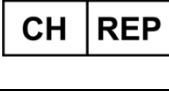
Ώρες	Συντελεστής διάσπασης
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Προσοχή: Ο χρόνος αρχικής βαθμονόμησης πρέπει να μετατρέπεται στην τοπική ώρα του χρήστη.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Ελβετία

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ	
ΣΥΜΒΟΛΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΛΟΥ
	Κατασκευαστής
	Ημερομηνία κατασκευής
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Προσοχή
	Ημερομηνία λήξης
	Παρτίδα ή κωδικός παρτίδας
	Αριθμός καταλόγου
	Σειριακός αριθμός
	Ποσότητα
	Αποστειρωμένο με χρήση ακτινοβολίας
	Αποστειρωμένο με χρήση ατμού
	Ιονίζουσα ακτινοβολία
	Για μία μόνο χρήση. Υποδεικνύει ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν που προορίζεται για χρήση σε έναν μόνον ασθενή, στη διάρκεια μίας μόνο διαδικασίας.

ΣΥΜΒΟΛΟ	ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΛΟΥ
	Μην επαναποστεριώνετε
	Το προϊόν δεν κατασκευάζεται από λάτεξ από φυσικό καουτσούκ
	Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά
	Διατηρήστε το στεγνό
	Όριο θερμοκρασίας
	Προσοχή: Η Ομοσπονδιακή Νομοθεσία (των Η.Π.Α.) περιορίζει την πώληση της συσκευής αυτής σε ιατρό ή σε αδειοδοτημένο επαγγελματία υγείας ή μετά από εντολή αυτού
	Εισαγωγέας
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ελβετία
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα
	Σήμανση CE + Αριθμός αναγνώρισης Φορέα Κοινοποίησης



SIR-Spheres® mikrogömbök (Ittrium-90 mikrogömbök) SIR-Y001

HUNGARIAN

1. LEÍRÁS

A SIR-Spheres mikrogömbök ittrium-90-et tartalmazó biokompatibilis mikrogömbök. Az ittrium-90 egy nagy energiájú, tiszta bétarészecskéket kibocsátó izotóp, amelynek nincs elsődleges gammakibocsátása. A bétarészecskék maximális energiája 2,27 MeV, átlagosan pedig 0,93 MeV. A felezési idő 64,1 óra. A kibocsátás maximális hatósugara a szövetekben 11 mm, átlagosan pedig 2,5 mm.

A SIR-Spheres mikrogömböket májtumorokba juttatják be az arteria hepaticába adott injekcióval, katéter segítségével. A SIR-Spheres mikrogömbök nem egyformán oszlanak el a májban, elsősorban a máj artériás áramlásának egyedi élettani jellemzői, a tumor mérete, valamint amiatt, hogy a szöveti vaszkularitás eltérő arányú a tumorban és az egészséges májban. A tumorban általában nagyobb a SIR-Spheres mikrogömbök egységenkénti sűrűsége, mint az egészséges májban. A SIR-Spheres mikrogömbök sűrűsége a tumorban akár 5-6-szor is magasabb lehet, mint az egészséges májszövetben. Általánosságban véve 1 GBq ittrium 90 szövetkiló-grammonként 49,67 Gy sugárdózist biztosít. Miután bejuttatták a SIR-Spheres mikrogömböket a májba, azok nem metabolizálódnak és nem választódnak ki, így örökre a májban maradnak. Mindegyik eszköz egyetlen betegnél használható.

2. RENDELTESSZERŰ FELHASZNÁLÁS

A SIR-Spheres Y-90 gyanta mikrogömböket a májtumorokba kell juttatni az arteria hepaticán keresztül.

3. ALKALMAZÁSI JAVALLATOK

A SIR-Spheres Y-90 gyanta mikrogömbök a nem reszekábilis hepatocellularis carcinoma (HCC) vagy a nem reszekábilis, elsődleges colorectalis rákról áttérjett metasztatikus májtumorok kezelésére szolgálnak olyan betegeknek, akik esetében hatástalan vagy nem tolerált a kemoterápia.

4. KISZERELÉS

A SIR-Spheres mikrogömböket injekcióhoz való vízzel töltött ampullában szállítják. Minden egyes ampulla 3 GBq Y⁹⁰-et (± 10%) tartalmaz (a kalibrálás idején), összesen 5 ml injekcióhoz való vízben. Minden ampulla 40–80 millió darab, 20–60 mikró-méter közötti átmérőjű mikrogömböt tartalmaz. Az ampullát 6,4 mm minimális vastagságú ólomtartályban szállítják. A csomag tartalmaz egy átszűrhető kupakkal ellátott SIR-Spheres mikrogömbös üvegampullát egy ólomtartályban, valamint egy tájékoztatót az A típusú csomagban.

A betegnek megfelelő radioaktivitás előkészítését a 11. fejezet alapján kell elvégezni.

Az ampullát és annak tartalmát a szállítótartályban, szobahőmérsékleten (15–25 °C; 59–77 °F) kell tárolni.

A (radioaktív anyag) kalibrálásának és lejáratainak ideje az ampulla címkéjén van feltüntetve. A SIR-Spheres mikrogömbök hasznos élettartama 24 órával a kalibrálás után ér véget.

5. TARTOZÉKOK

A dózis-előkészítési és -bejuttatási eljárás során használatos tartozékok a következők:

- Bejuttatókészlet (SIR-D001)
- V-ampulla és védőkupakkal ellátott 21 G-s tű (SIR-V001)
- V-ampulla-tartó (SIR-H001)
- Bejuttatódoboz (SIR-B001)
- Fecskendővédő (SIR-S001)

Ezeket a tartozékokat úgy tervezték, hogy védjék a felhasználót a dózis-előkészítés során, illetve védjék a felhasználót és a beteget a bejuttatási eljárás során. A 12–15. fejezet további biztonsági óvintézkedéseket ismerteti a felhasználók részére arról, hogyan tarthatják a sugárzásnak való kitétséget a lehető legalacsonyabb szinten (ALARA).

6. ELLENJAVALLATOK

A SIR-Spheres mikrogömbök ellenjavalltak olyan betegek esetében,

- akiknek a máját korábban külső nyalábos sugárterápiával kezelték,
- akiknél aszcitesz vagy klinikai májelégtelenség áll fenn,
- akiknél jelzetten rendelkeznek a májfunkciós tesztek (LFT) eredményei:
- Össz. bilirubin > 2,0 mg/dl és/vagy albumin < 3,0 g/dl,
- ≥ 30 Gy elnyelt sugárdózis a tüdőben a Technécium-99m makroaggregált albumin (^{99m}Tc MAA) vizsgálat szerinti becslés alapján, a 10. fejezetben leírtaknak megfelelően,
- akiknél az előzetes felmérő angiogram potenciális útvonalat jelez a mikrogömbök célszervtől eltérő szervekben (például gyomor, hasnyálmirigy, bél) való lerakódására,
- akik terhesek.

7. FIGYELMEZTETÉSEK

- **Ha a SIR-Spheres mikrogömbök nem a célszervbe kerülnek**
Ha a SIR-Spheres mikrogömbök véletlenül májon kívüli struktúrákba kerülnek (például gyomor, nyombél, epehólyag vagy hasnyálmirigy), az az érintett struktúrák sugárzási sérülését okozhatja, többek között (de nem kizárólag) akut hasi fájdalmat, akut gasztritist, akut epehólyag-gyulladást, akut hasnyálmirigy-gyulladást és gyomorfekélyt. A SIR-Spheres mikrogömbök májtól eltérő struktúrákba kerülésének megelőzésére angiográfias technikát kell alkalmazni.
- **Radioembolizáció okozta májbetegség (REILD)**
Az egészséges májparenchyma túlzott besugárzása REILD betegséget okozhat. Meglévő májbetegség esetében is fokozott a REILD kialakulásának kockázata. Az alábbi klinikai helyzetekben meg kell fontolni a SIR-Spheres mikrogömbök előírt radioaktivitásának csökkentését¹:
- Csökkent májfunkciós tartalék steatózis, steatohepatitisz, hepatitisz vagy cirrózis miatt
- Emelkedett kiindulási bilirubinszint
- Korábbi májreszekció
- A májra irányuló korábbi terápia
- Korábbi kiterjedt szisztémás kemoterápia és/vagy biológiai terápia

• Sugárzás okozta pneumonitis

A nagy dózisu bejuttatott sugárzás és/vagy a tüdő felé irányuló túlzott sönt sugárzás okozta pneumonitist válthat ki. A tüdő sugárzási dózisát ≤ 30 Gy értékre kell korlátozni kezelési egységenként, illetve ≤ 50 Gy értékre kumulatív dózisként.

• Egyéb tumortípusok

A SIR-Spheres biztonságosságáról, teljesítményéről és előny/kockázat profiljáról a rendeltetésétől eltérő tumortípusok kezelése esetében még nem áll rendelkezésre elegendő információ.

8. ÓVINTELMEK

- A jelen eszköz biztonságosságát és hatékonyságát nem igazolták terhes nők, szoptató anyák, valamint gyermekek körében.
- Közvetlenül a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatása után SPECT vagy PET vizsgálatot kell végezni a felső hasi területről. A SPECT- vagy PET-vizsgálat kimutatja az ittrium-90 sugárzását, így ellenőrizhető a mikrogömbök helyzete a májban.
- Ez a termék radioaktív. Az eszköz használatára előírások vonatkoznak: az eszköz kezelésekor kövesse a helyi előírásokat.
- Mind az izotóp, mind a beteg kezelésekor alkalmazni kell a sugárzás elleni védelem elfogadott technikáit a személyzet védelme érdekében.
- A kezelés után a betegek gyomorproblémákat tapasztalhatnak, ugyanakkor a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatása előtti napon (és szükség szerint folytatólagosan) protonpumpagátlók (PPI) vagy hisztamin-H2-receptor-antagonisták (H-2-blokkoló anyagok) alkalmazásával enyhíthetők a gyomorkomplikációk.
- A betegeknek hasi fájdalom jelentkezhet közvetlenül a SIR-Spheres mikrogömbök behelyezése után, és fájdalomcsillapításra lehet szükségük.
- A SIR-Spheres mikrogömbökről állatmodellek bőrén végzett teszttel kimutatták, hogy enyhe szenszibilizáló hatással bírnak.

9. NEMKIVÁNTOS ESEMÉNYEK

Ha a beteget megfelelő technikával kezelik, és egyik szervet sem éri túlzott mértékű sugárzás, a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatása utáni gyakori nemkívánatos események lehetnek a következők: láz, átmeneti hemoglobinszint-csökkenés, átmeneti thrombocytopenia, enyhe-középsúlyos rendellenességek a májfunkciós tesztek eredményeiben (az aszpartát-aminotranszferáz, az alkalikus foszfatáz és a bilirubin szintjének enyhe emelkedése), hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés.

Az erős sugárzás okozta potenciális nemkívánatos események

Akut pankreatitisz: azonnali súlyos hasi fájdalmat okoz. A has SPECT- vagy PET-vizsgálatával és szérumamiláz-tesztel kell igazolni.

Sugárzás okozta pneumonitis: fokozott, nem produktív köhögést vált ki. A pneumonitiz röntgenjeleinek ellenőrzésével kell igazolni.

Akut gasztritisz: hasi fájdalmat okoz. A gyomorfekély diagnosztizálásához használt standard módszerekkel kell igazolni.

Akut kolecisztitisz: a has felső részében erős fájdalmat okoz, és előfordulhat, hogy kolecisztikómiával kell kezelni. Képkalkotás útján kell igazolni.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Radioembolizáció okozta májbetegség (REILD): A REILD a szelektív belső sugárterápiát (SIRT) követő ritka szövödmény. A REILD időbeli, klinikai, biokémiai és kórszövettani eredmények jól megfigyelhető együttes jelenlétével jellemezhető. Általában a SIRT után 4–8 héttel jelentkezik, és klinikai jellemzői a sárgaság és az aszcitisz tumorprogresszió vagy epevezeték-elzáródás nélkül.

A REILD biokémiai képéhez tartozik a megemelkedett bilirubinszint (> 3 mg/dl) csaknem minden esetben, a megemelkedett alkalikus foszfatáz- (ALP-) és gamma-glutamil-transzpeptidáz- (GGT-) szint az esetek többségében, emellett lényegében nincs változás a transzaminázok (AST és ALT) szintjében. Ha májbíopsziát végeznek, a tipikus szövettani megjelenés a szinusoid obstrukció, amely hasonlíthat a veno-okkluzív májbetegséghez.

A REILD cirrózis és nem cirrózisos betegeknek egyaránt előfordulhat.

A metilprednizolonnal és urazodezoksikólsavval végzett profilaktikus kezelés, amelyet a SIRT napján kezdenek, és két hónapig folytatnak, csökkentheti a REILD előfordulásának valószínűségét.

A REILD kezelésében a kis molekulású heparin is szóba jöhet, viszont mind a kortikoszteroidok, mind pedig a heparin akkor lehet csak hasznos, ha a betegség lefolyásának nagyon korai szakaszában kezdik alkalmazni. Lásd még: 7. fejezet – Figyelmeztetések.

10. A BETEGEK KIVÁLASZTÁSA ÉS KEZELÉS ELŐTTI VIZSGÁLATOK

A SIR-Spheres mikrogömbökkel végzett kezelés olyan betegeknek jöhet szóba, akik nem reszekábilis hepatocellularis carcinómában (HCC) vagy nem reszekábilis, elsődleges colorectalis rákról áttért metasztázisú májtumorban szenvednek, és nem reagálnak a kemoterápiára, illetve nem tolerálják azt. A tumor(ok) biztonságos reszekálhatóságát a beteg egyéni jellemzőinek áttekintése alapján határozzák meg, például több szakterületet egyesítő onkológiai bizottság (MDT) tanácskozása során. A betegeket legalább egy gyógyszer vagy biológiai terápiás anyag alkalmazása után tekintik a kemoterápiára nem reagálóknak vagy azt nem tolerálóknak. A szelektív belső sugárterápiának a betegség májon belüli kezelésében megnyilvánuló potenciális előnye akkor érhető el, ha a beteg májának és a környező szöveteknek megfelelő a vaszkuláris anatómiája, viszonylag jó a májfunkció vagy a májfunkciós tartalék, rövid a tüdőbe irányuló sönt és a terápia megfelelő radioaktivitásból álló elő.

10.1 A SIR-Spheres mikrogömbökkel végzett kezelés előtti orvosi vizsgálatok

Az alábbi vizsgálatokat a kezelés megkezdése előtt el kell végezni annak ellenőrzésére, hogy a beteg alkalmas a SIR-Spheres Y-90 gyanta mikrogömbökkel végzett kezelésre, illetve az előírandó SIR-Spheres megfelelő dózisának meghatározása céljából.

- Májangiogram a máj artériás anatómiájának feltérképezéséhez
- ^{99m}Tc MAA vizsgálat a tüdő felé irányuló sönt százalékos arányának meghatározására, illetve a tüdő sugárzási dózisnak való kitettségének értékelésére
- A májfunkció biokémiai vizsgálata
- CT, PET/CT vagy MRI a betegség mértékének meghatározására, illetve a tüdő-, tumor- és májtér fogat meghatározására dozimetriai számításokhoz

10.2 Az Intrahepatikus technécium MAA vizsgálat kivitelezésének módszere

A máj artériás perfúziójának felméréséhez, illetve a májon áthaladó és a tüdőben maradó radiofarmakon-nyomjelző frakciójának meghatározásához:

Injectáljon kb. 150 MBq ^{99m}Tc MAA-t az arteria hepaticába katéteren keresztül.

Nagyméretű FOV gamma kamerát használjon a mellkasi és hasi felvételek készítéséhez (ugyanazon felvételi idővel).

A teljes máj és a teljes tüdő köré húzza ki a vizsgálni kívánt régiót (ROI), hogy a tüdőre és a májra vonatkozó összesített eredményeket megkapja.

10.3 A tüdő felé irányuló sönt kiszámításának eljárása

A tüdő felé irányuló sönt frakcióját (L) a következő képlet használatával számítsa ki:

$$L = \left(\frac{\text{Tüdőértékek}}{\text{Májértékek} + \text{Tüdőértékek}} \right)$$

Egyenlet 1

A SIR-Spheres mikrogömbök kockázat-előny értékének optimalizálása céljából a tüdő sugárzásnak való kitettségét ≤ 30 Gy értékre kell korlátozni. A tüdő sugárzásnak történő, becsült kitettsége az alábbi képlet segítségével számítható ki:

A tüdőt potenciálisan elérő radioaktivitás:

$$A_{\text{tüdő}} = A_{\text{összes}} \times L$$

Egyenlet 2

Ahol:

- $A_{\text{tüdő}}$ = a tüdőt érő radioaktivitás [GBq]
- $A_{\text{összes}}$ = az előírt teljes radioaktivitás [GBq]
- L = a tüdő felé irányuló sönt frakciója

Ennek eredményeképpen a tüdőbe jutó dózis abból kiindulva, hogy megadott mértékű radioaktivitás irányul a májból a tüdőbe:

$$D_{\text{tüdő}} = \frac{49670 \times A_{\text{tüdő}}}{M_{\text{tüdő}}}$$

Egyenlet 3

Ahol:

- $D_{\text{tüdő}}$ = a tüdőbe jutó dózis [Gy]
- $A_{\text{tüdő}}$ = a tüdőt érő radioaktivitás [GBq]
- $M_{\text{tüdő}}$ = tüdőtömeg [g]

11. AZ EGYÉNI DÓZIS KISZÁMÍTÁSA

A beteg sugárdózisának kiszámítására két elfogadott módszer létezik: a (testfelület területén alapuló) BSA-modell és a megosztásos modell.

11.1 A testfelület területén alapuló (BSA) módszer

A BSA-módszernél változik az itrium-90 radioaktivitása a beteg testmérete, valamint a májban levő tumor mérete alapján. A BSA-módszer akkor használható, ha egyetlen lebenyterefogatot kezelnek, illetve a teljes májtérfogatot kezelik.

Az határozza meg, hogy a lebenyt vagy a teljes májat kezelik SIR-Spheres mikrogömbökkel, hogy látható volt-e tumor a kezelés előtti CT- vagy MR-vizsgálat során. Ha csak egy lebenyen látható tumor, a SIR-Spheres mikrogömböket csak azon a lebenyen kell alkalmazni, így az ellenoldali lebeny megkímélhető a szükségtelen belső sugárzástól.

Először meg kell határozni a BSA-t az alábbi egyenlettel számítva:

$$BSA = 0,20247 \times Mag^{0,725} \times Töm^{0,425}$$

Egyenlet 4

Ahol:

- BSA = a testfelület területe
- Mag = testmagasság méterben
- $Töm$ = testtömeg kilogrammban

11.1.1 A BSA előírt radioaktivitásának kiszámítása a teljes máj/két lebeny kezelésére

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{normál máj}}} \right)$$

Egyenlet 5

Ahol:

- A_{Admin} = a SIR-Spheres bejuttatandó radioaktivitása [GBq]
- V_{Tumor} = tumortérfogat
- $V_{\text{normál máj}}$ = a nem-tumor szövet térfogata a kezelt térfogaton belül

11.1.2 A BSA előírt radioaktivitásának kiszámítása lebeny- vagy szuperszelektív kezelésre

Azoknál a betegeknek, akik lebeny- vagy szegmentális kezelést kapnak a SIR-Spheres mikrogömbökkel, az előírt radioaktivitást a kezelt májrész méretarányának megfelelően csökkenteni kell.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Kezelt}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Kezelt}}}{V_{\text{Máj}}} \right]$$

Egyenlet 6

Ahol:

- A_{Admin} = a SIR-Spheres bejuttatandó radioaktivitása [GBq]
- V_{Tumor} = tumortérfogat a kezelt térfogaton (azaz lebenyen) belül
- V_{Kezelt} = a nem tumor szövet térfogata a kezelt térfogaton (azaz lebenyen) belül
- $V_{\text{Máj}}$ = az egész máj teljes térfogata, a tumor is beleértve
- BSA = a testfelület területe az. 5. egyenlet szerint

11.2 Megosztásos modell

Ennél a módszernél az egészséges máj és tüdő szempontjából biztonságos sugárdózszt választanak, és azt a maximális radioaktivitást juttatják be, amely nem haladja meg ezeket a határértékeket. A tumor érő dózisnak nincs felső határértéke.

A megosztásos modell csak akkor használható, ha a tumor körülhatárolt területen van a májban. Ehhez a módszerhez két mérést kell elvégezni:

1. Meg kell határozni a tumor és a normál perfúziót mutató máj térfogatát a CT- vagy MR-felvételek alapján
2. A képkötésből meghatározható a tumorban, a normál perfúziót mutató májban és a tüdőben maradó ^{99m}Tc MAA radioaktivitás-részek mennyisége.

Ezért a bejuttatandó radioaktivitás kiszámításához a következők szükségesek:

- A normál perfúziót mutató máj és a tumor térfogatának meghatározása, illetve tömeggé konvertálása²
- A tüdőtér fogat meghatározása és tömeggé konvertálása³
- A ^{99m}Tc MAA vizsgálat segítségével meghatározható a tüdőt, a tumort és a normál perfúziót mutató májat érő radioaktivitás

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- A tumorra/egészséges szövetre kifejtett radioaktivitás aránya (TNR) radioaktivitás/szerv- vagy szövettömeg egység értéként az alábbi egyenlettel számítható ki:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

átlagos értékek vagy radioaktivitás a tumorban
= $\frac{\text{átlagos értékek vagy radioaktivitás a normál perfúziót mutató májban}}{\text{átlagos értékek vagy radioaktivitás a normál perfúziót mutató májban}}$

Egyenlet 7

Ahol:

A_{Tumor} = radioaktivitás a tumorban

M_{Tumor} = a tumor tömege

A_{PNL} = radioaktivitás a normál perfúziót mutató májban

M_{PNL} = a normál perfúziót mutató máj tömege

A teljes bejuttatandó radioaktivitás kiszámításához használja az alábbi egyenleteket. A szükséges radioaktivitást úgy kell kiszámítani, hogy megfeleljen a határértékként szolgáló tüdő- és normál szöveti dózisnak.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL}(TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Egyenlet 8

Ahol:

A_{Admin} = a SIR-Spheres bejuttatandó radioaktivitása [GBq]

D_{PNL} = átlagosan felszívódó dózis a normál perfúziót mutató májban [Gy]

M_{Tumor} = a tumor tömege [g]

M_{PNL} = a normál perfúziót mutató máj tömege [g]

L = a tüdő felé irányuló sönt frakciója

és

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Egyenlet 9

ahol:

D_{Tumor} = a tumorban való felszívódásra tervezett dózis [Gy]

12. A DÓZIS ELŐKÉSZÍTÉSÉNEK MENETE

12.1 A Sirtex által biztosított tartozékok:

- V-ampulla és védőkupakkal ellátott 21 G-s tű (SIR-V001)
- V-ampulla-tartó (SIR-H001)
- Fecskendővédő (SIR-S001)

12.2 További szükséges tartozékok:

- Injekcióhoz való steril víz
- Két 25 G-s szellőző tű szűrővel
- 5 ml-es fecskendő
- Alkoholos vatta
- Csipesz
- Dóziskalibráló (ionkamrás)
- Sugárzás-ellenőrző mérő
- Kifolyt radioaktív anyag összegyűjtésére szolgáló készlet

12.3 A dózis-előkészítés menete

- a. Csomagolja ki a SIR-Spheres mikrogömböket, a szállítóampullát az olómtartályban hagyva, és helyezze az asztalra.
- b. Csipesszel távolítsa el az alumínium zárókupak közepét a steril V-ampulláról, majd alkoholos vattával törölje le a membránt.
- c. Helyezze a V-ampullát a V-ampulla-tartóba.

- d. Szúrjon be egy rövid, szűrővel ellátott 25 G-s tűt a V-ampullaegység membránjába, amíg éppen csak át nem szúrja azt, ezzel létrehozva egy szellőzőnyílást.
- e. A SIR-Spheres mikrogömbök szállítóampulláját az olómtartályban hagyva rázza meg a SIR-Spheres mikrogömböket az újraszuszpendáláshoz. Az újraszuszpendálás homogénne teszi az oldatot a dózis-előkészítéshez.
- f. Nyissa ki az olómtartályt, és csipesszel vegye ki a szállítóampullát.
- g. Dóziskalibrálólal határozza meg a szállítóampullában lévő SIR-Spheres mikrogömbök teljes radioaktivitását, majd helyezze vissza a szállítóampullát az olómtartályba.
- h. Határozza meg a betegnek megfelelő radioaktivitás eléréséhez tervezett felszívandó térfogatot.
- i. Távolítsa el a SIR-Spheres mikrogömb-szállítóampulla alumínium kupakjának közepét; törölje le a membránt alkoholos vattával.
- j. Szúrjon be egy szűrővel ellátott 25 G-s tűt a szállítóampulla membránjába, így létrehozva egy szellőzőnyílást; közben ügyeljen arra, hogy a tű ne érjen hozzá a szállítóampulla tartalmához.
- k. Egy sugárvédővel és 21 G-s, legalább 70 mm-es tüvel ellátott-es fecskendővel szűrje át a SIR-Spheres mikrogömbök szállítóampullájának membránját, és többször gyorsan szívja fel és engedje vissza az anyagot, hogy alaposan összekeverje a SIR-Spheres mikrogömböket.
- l. Szívja fel az előzőleg kiszámított térfogatot.
- m. Ellenőrizze a V-ampullában lévő betegdózt; ehhez a dóziskalibrálólal mérje meg ismét a radioaktivitást a szállítóampullában; szükség esetén korrigáljon.
- n. Vigye át a betegnek megfelelő radioaktivitást a V-ampulla-tartóban lévő, szellőzőnyílással ellátott V-ampullába.
- o. Távolítsa el a szellőzőt, és helyezze vissza biztonságosan a dugót a nyílásba

A betegnek megfelelő radioaktivitás ezzel készen áll a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatási helyiségbe történő szállítására.

13. A BEJUTTATÁSI ELJÁRÁS

Az orvosoknak át kell tanulmányozniuk a Sirtex Medical Pty Ltd SIR-Spheres gyanta mikrogömbökre vonatkozó képzési kézikönyvét, mielőtt megkezdik az eszköz bejuttatását.

13.1 A Sirtex által biztosított tartozékok:

- Bejuttatókészlet (SIR-D001)
- Bejuttatódoboz (SIR-B001)
- V-ampulla (SIR-V001)
- V-ampulla-tartó (SIR-H001)

13.2 További szükséges tartozékok:

- Két 20 ml-es Luer-záras fecskendő, nem ionos oldattal megtöltve (5%-os glükóz/dextróz vagy injekcióhoz való víz).
 - o Ne használjon sóoldatot
 - o Diabéteszes betegeknél figyelni kell, nem lép-e fel hiperglikémia, amikor a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatásakor 5%-os dextrózt/glükózt használnak
- Egy 20 ml-es Luer-záras fecskendő, nem ionos kontrasztanyaggal megtöltve
- Mikrokatéter
 - o A mikrokatéterek belső átmérője legalább 0,53 mm (0,021") legyen, a hegy konfigurációja 45 °-os az eredeti 90 °-os érkimenetnél.

- Steril abszorbens anyag az angiográfias helyszín védelméhez
- Alkoholos vatta
- Csipesz vagy érfogó
- Sugárzás-ellenőrző mérő
- Kifolyt radioaktív anyag összegyűjtésére szolgáló készlet

13.3 Bejuttatási eljárás

Az arteria hepatica katétert képzett intervenció radiológusnak kell bevezetnie, röntgenes megfigyelés mellett. Ezzel a módszerrel teljes mértékben kontrollálható, hogy pontosan hová kerüljön a katéter, és lehetőség van a katéter pozíciójának rendszeres ellenőrzésére a bejuttatási eljárás során.

Elsőrendű fontosságú, hogy a SIR-Spheres mikrogömböket ne juttassa be más szervekbe, nevezetesen a hasnyálmirigybe, a gyomorba vagy a nyombélbe. Ha fennáll a legkisebb esély arra, hogy a SIR-Spheres mikrogömbök bekerülnek az arteria gastroduodenalisba (GDA), akkor tilos folytatni a bejuttatási eljárást. Jó megoldás lehet a sönt lehetőségét adó erek intraluminális spirállal vagy más módszerrel történő elzárása, hogy a SIR-Spheres mikrogömbök ne juthassanak a célszerven kívül máshová.

Megjegyzés: Gyakorlatilag a SIR-Spheres mikrogömbökkel kapcsolatos összes szövődemény a SIR-Spheres mikrogömbök hasnyálmirigyet, gyomrot vagy duodenumot ellátó kiserekekbe történő véletlen bekerüléséből ered.

Az eljárás alatt a radiológusnak folyamatosan ellenőriznie kell a katéter pozícióját, hogy az megfelelő helyen maradjon, és a SIR-Spheres mikrogömbök ne áramoljanak visszafelé más szervekbe. Ezt úgy kell kivitelezni, hogy kontraszt-anyagot fecskendez be a SIR-Spheres bejuttatókészlet B vonalán lévő porton keresztül a SIR-Spheres mikrogömbök bejuttatása közben. A kontrasztanyagot tilos a D vonali porton keresztül beadni.

A SIR-Spheres mikrogömböket lassan, legfeljebb 5 ml per perc sebességgel kell bejuttatni. A gyors bejuttatás a SIR-Spheres magasabb koncentrációjú szuszpenzióját idézheti elő, ami a mikrokatéter eltömődéséhez vagy az arteria hepaticába és más szervekbe történő visszaáramláshoz vezethet. Az eljárás befejezésekor el kell távolítani a katétert.

14. SZÉTSZERELÉS

- Amikor befejezte az infúziót, vegye le a bejuttatódoboz fedelét.
- A beteg katéterét ne válassza le a csőkészletről.
- Óvatosan távolítsa el a katétert a betegből, miközben az a bejuttatókészlethez továbbra is csatlakoztatva van. A katéter eltávolítása és kezelése során legyen nagyon óvatos, mivel radioaktív szennyeződés lehet rajta. Tekerje fel a katétert, és csomagolja steril törőkendőbe.
- Mindent csatlakoztatva hagyva nyomja le a tüket egy érfogó használatával a sugárvédővel ellátott V-ampullába, és (az eljárás során használt összes, potenciálisan szennyezett tartozékkal együtt) helyezze a radioaktív anyagok számára kijelölt gyűjtőtartályba.
- A radioaktív anyagokat a radioaktív anyagok tárolására vonatkozó helyi rendelkezéseknek megfelelően kell tárolni.

15. TAKARÍTÁS ÉS A HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSA

- A dózis előkészítése és bejuttatása után megfelelő sugármérővel ellenőrizze a berendezést és az érintett személyeket a szennyeződés megfékezése céljából.
- Ha az újrahasználatos tartozékok (azaz a fecskendővédő vagy a bejuttatódoboz) látható módon beszennyeződtek, tisztítószerez oldattal permetezve (0,5%-os nátrium-hipoklorit, NaOCl) tisztítsa meg a felületüket, míg alaposan át nem nedvesednek. Hagyja 1 percig rajtuk a tisztítószert. Törölje le puha törölkendővel, míg az összes látható szennyeződést el nem távolította.
- A fertőtlenítéshez permetezzen 0,5%-os NaOCl-oldattal 15–20 cm (6–8")-es távolságból valamennyi felületre, míg alaposan be nem nedvesítette. Hagyja így legalább 1 percig. Ezután puha törölkendővel töröljön le minden látható maradványt.
- Az újrahasználatos tartozékokat ne tisztítsa alkoholtartalmú vagy dörzsölő hatású tisztítószerekkel.
- Az újrahasználatos tartozékokat ne próbálja meg hősterilizálni.
- A radioaktív szennyeződést tartalmazó anyagokat a radioaktív anyagok kezelésére vonatkozó helyi rendelkezéseknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

16. SUGÁRBIZTONSÁG

A törvényi és a helyi sugárháztartási irányelveket kell követni a bejuttatás és az azt követő ellátás során. A SIR-Spheres kezelésekor mindig legyen kéznél megfelelően kalibrált sugármérő, hogy azonosítani és szabályozni tudja a potenciális radioaktív szennyeződési kockázatokat.

Az alábbi példákban azok a mért termoluminescens dozimetriai (TLD) értékek láthatók, amelyeknek a személyzet ki lehet téve.

1. táblázat – A kitétség dózisa betegenként a bejuttatandó anyag előkészítésekor (technológus)

	Törzs mSv (mrem)	Szemlencse mSv (mrem)	Kéz mSv (mrem)
Sekély dózis (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Mély dózis (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

3 GBq-es eszköz kezelését és 30 perces dózis-előkészítési időt feltételezve. A TLD-k a medence közelében, az ing hajtókáján és a munkavégzéshez használt ujjon voltak.

2. táblázat – A kitétség dózisa betegenként a bejuttatási eljárás során (orvos)

	Törzs mSv (mrem)	Szemlencse mSv (mrem)	Kéz mSv (mrem)
Sekély dózis (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Mély dózis (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Átlagosan körülbelül 2 GBq-es betegdózist és 20 perces dózisbeinjektálási időt feltételezve.

Betegekbe juttatott eszközökből származó kitétségi adatok átlagosan 2,1 GBq bejuttatása esetében, körülbelül 5-6 órával a bejuttatás után, a beteg hasától mért következő távolságokban:

3. táblázat – Bejuttatás utáni kitétség

Távolság	Kitétség
0,25 m	18,8 μ Sv/óra
0,5 m	9,2 μ Sv/óra
1,0 m	1,5 μ Sv/óra
2,0 m	0,4 μ Sv/óra
4,0 m	<0,1 μ Sv/óra

17. A BOMLÁS KORREKCIÓJA

Az itrium-90 fizikai felezési ideje 64,1 óra. A jelenlévő radioaktivitás valódi értékének kiszámításához a betegdózis előkészítésekor alkalmazni kell a radioaktív bomlási tényezőket.

4. táblázat – A SIR-Spheres mikrogömbök bomlási tényezői

Óra	Bomlási tényező
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Vigyázat! A kezdeti kalibrálás időpontját a felhasználó helyi idejére kell konvertálni.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Svájc

A SZIMBÓLUMOK TÁBLÁZATA

SZIMBÓLUM	SZIMBÓLUM DEFINÍCIÓJA
	Gyártó
	Gyártás dátuma
	Olvassa el a Használati utasítást
	Vigyázat!
	Lejárat dátum
	Tétel kód
	Katalógusszám
	Sorozatszám
	Mennyiség
	Besugárással sterilizálva
	Gőzzel sterilizálva
	Ionizáló sugárzás
	Kizárólag egyszeri felhasználásra. Olyan orvostechnikai eszközt jelöl, amelyet egyetlen beteg alkalmazott egyetlen eljáráshoz terveztek.

SZIMBÓLUM	SZIMBÓLUM DEFINIÓJA
	Tilos újra sterilizálni!
	A termék természetes gumilátex felhasználása nélkül készült.
	Ne használja fel, ha a csomagolás sérült!
	Szárazon tartandó
	Hőmérsékleti határértékek
R_x ONLY	Vigyázat! Az Amerikai Egyesült Államok szövetségi törvényeinek értelmében ez az eszköz kizárólag orvos vagy engedéllyel rendelkező egészségügyi szakember által vagy az ő rendelvényére értékesíthető
	Importőr
	Meghatalmazott képviselő Svájcban
	Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben
	CE-jelölés + A bejelentett szervezet azonosítószáma



Microsfere SIR-Spheres® (microsfere di ittrio-90) **SIR-Y001**

ITALIAN

1. DESCRIZIONE

Le microsfere SIR-Spheres sono microsfere biocompatibili contenenti ittrio-90. L'ittrio-90 è un isotopo puro ad alta energia a emissione di radiazioni beta senza emissione di radiazioni gamma primarie. L'energia massima delle particelle beta è di 2,27 MeV, con una media di 0,93 MeV. Il tempo di dimezzamento è di 64,1 ore. Il range massimo delle emissioni nel tessuto è di 11 mm con una media di 2,5 mm.

Le microsfere SIR-Spheres vengono impiantate nei tumori epatici tramite iniezione nell'arteria epatica utilizzando un catetere. Le microsfere SIR-Spheres si distribuiscono in modo non uniforme nel fegato principalmente per via delle peculiari caratteristiche fisiologiche del flusso arterioso epatico, del rapporto di vascolarizzazione dei tessuti tra tumore e fegato normale e per via delle dimensioni del tumore. Il tumore riceve di norma una densità maggiore di microsfere SIR-Spheres per unità di distribuzione rispetto al fegato normale. La densità delle microsfere SIR-Spheres nel tumore può essere da 5 a 6 volte quella del tessuto epatico normale. In generale, 1 GBq di ittrio-90/kg di tessuto fornisce 49,67 Gy di dose radioattiva. Una volta impiantate nel fegato, le microsfere SIR-Spheres non vengono metabolizzate o escluse e rimangono nel fegato in modo permanente. Ciascun dispositivo è destinato all'uso su un singolo paziente.

2. USO PREVISTO

Le microsfere in resina SIR-Spheres Y-90 sono destinate all'impianto nei tumori epatici attraverso l'arteria epatica.

3. INDICAZIONI PER L'USO

Le microsfere in resina SIR-Spheres Y-90 sono indicate per il trattamento del carcinoma epato-cellulare (HCC) non resecabile o dei tumori epatici metastatici non resecabili da carcinoma colorettale primario in pazienti refrattari o intolleranti alla chemioterapia.

4. FORNITURA

Le microsfere SIR-Spheres vengono fornite in una fiala con acqua per l'iniezione. Ogni fiala contiene 3 GBq di Y⁹⁰ ± 10% (al momento della calibrazione) in un totale di 5 cc di acqua per l'iniezione. Ogni fiala contiene 40-80 milioni di microsfere con un diametro compreso tra 20 e 60 micrometri. La fiala viene fornita in un contenitore di piombo spesso almeno 6,4 mm. La confezione è composta da una fiala di vetro di microsfere SIR-Spheres con sigillo ondulato inserita in un contenitore in piombo e da un foglietto illustrativo all'interno di un fusto di tipo A.

Le attività specifiche per i pazienti sono preparate secondo la Sezione 11.

La fiala e il suo contenuto devono essere conservati a temperatura ambiente (15-25 °C; 59-77 °F) nel relativo contenitore di trasporto.

La data di calibrazione (per il contenuto radioattivo) e le informazioni relative alla scadenza sono riportate sull'etichetta della fiala. La vita utile delle microsfere SIR-Spheres termina 24 ore dopo la calibrazione.

5. ACCESSORI

Gli accessori utilizzabili per la preparazione della dose e la procedura di impianto includono:

- Set di somministrazione (SIR-D001)
- Fiala a fondo conico e ago da 21 G tappato (SIR-V001)
- Contenitore per fiala a fondo conico (SIR-H001)
- Scatola per la somministrazione (SIR-B001)
- Schermo per siringa (SIR-S001)

Questi accessori sono progettati per proteggere l'operatore durante la preparazione della dose, nonché l'operatore e il paziente durante la procedura di impianto. Le Sezioni da 12 a 15 forniscono ulteriori precauzioni di sicurezza per gli operatori, volte ad assicurare che l'esposizione alle radiazioni sia mantenuta al livello più basso ragionevolmente ottenibile (ALARA).

6. CONTROINDICAZIONI

Le microsfere SIR-Spheres sono controindicate nei pazienti con:

- pregressa radioterapia epatica a fasci esterni
- ascite o insufficienza epatica clinica
- notevoli anomalie nei test di funzionalità epatica (LFT)
- bilirubina totale > 2,0 mg/dL e/o albumina < 3,0 g/dL
- ≥ 30 Gy di dose di radiazioni assorbita ai polmoni, stimata dallo studio con macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m (^{99m}Tc-MAA) descritto nella Sezione 10
- angiografia di pre-valutazione che dimostri potenziali vie di deposizione delle microsfere in organi non bersaglio come stomaco, pancreas o intestino
- stato di gravidanza

7. AVVERTENZE

- **Somministrazione delle microsfere SIR-Spheres in strutture non bersaglio**
La somministrazione involontaria delle microsfere SIR-Spheres a strutture extra-epatiche come lo stomaco, il duodeno, la cistifellea o il pancreas può provocare lesioni da radiazioni a queste strutture, con conseguenze comprendenti dolore addominale acuto, gastrite acuta, colecistite acuta, pancreatite acuta e ulcera peptica. Impiegare la tecnica angiografica per prevenire la somministrazione involontaria delle microsfere SIR-Spheres a qualsiasi struttura extra-epatica.
- **Malattia epatica indotta da radioembolizzazione (REILD)**
La somministrazione di un livello di radiazioni eccessivo al parenchima epatico normale può provocare malattia epatica indotta da radioembolizzazione (REILD). Il rischio di REILD può anche essere aumentato nei pazienti con malattia epatica preesistente. È necessario prendere in considerazione la possibilità di ridurre l'attività prescritta delle microsfere SIR-Spheres nei seguenti contesti clinici¹:
 - Ridotta riserva funzionale epatica dovuta a steatosi, steatoepatite, epatite o cirrosi
 - Elevazione della bilirubina al basale
 - Pregressa resezione epatica
 - Pregressa terapia diretta al fegato
 - Pregresso trattamento estensivo con chemioterapia sistemica e/o terapie biologiche

• **Polmonite radioindotta**

Elevati livelli di radiazioni impiantate e/o un eccessivo shunting verso il polmone possono provocare una polmonite radioindotta. La dose di radiazioni al polmone deve essere limitata a ≤ 30 Gy per una singola seduta di trattamento e a ≤ 50 Gy di dose cumulativa.

• **Altri tipi di tumore**

La sicurezza, le prestazioni e il profilo rischio/beneficio di SIR-Spheres nel trattamento di particolari tipi di tumori che non rientrano nelle indicazioni per l'uso devono ancora essere determinati.

8. PRECAUZIONI

- La sicurezza e l'efficacia di questo dispositivo nelle donne in gravidanza e allattamento o nei bambini non sono state determinate.
- Effettuare una scansione SPECT o PET dell'addome superiore immediatamente dopo l'impianto delle microsfere SIR-Spheres. La scansione SPECT o PET rileverà le radiazioni emesse dall'ittrio-90 per verificare la posizione delle microsfere nel fegato.
- Questo prodotto è radioattivo. L'uso di questo dispositivo è regolamentato ed è necessario seguire la normativa locale per la sua manipolazione.
- Adottare le tecniche di radioprotezione accettate per proteggere il personale quando si maneggia sia l'isotopo che il paziente.
- I pazienti possono riferire problemi gastrici dopo il trattamento, ma è possibile impiegare inibitori della pompa protonica (PPI) o antagonisti del recettore H2 dell'istamina (agenti H2 bloccanti) il giorno prima dell'impianto delle microsfere SIR-Spheres e successivamente per ridurre le complicanze gastriche.
- I pazienti possono avvertire dolore addominale immediatamente dopo la somministrazione delle microsfere SIR-Spheres e può essere necessaria la somministrazione di analgesici.
- Le microsfere SIR-Spheres hanno dimostrato un lieve potenziale di sensibilizzazione nei test dermici in un modello animale.

9. EVENTI AVVERSI

Quando il paziente viene trattato con una tecnica adeguata e in assenza di somministrazione di dosi di radiazioni eccessive agli organi, gli eventi avversi comuni dopo aver ricevuto le microsfere SIR-Spheres sono costituiti da febbre, diminuzione transitoria dell'emoglobina, trombocitopenia transitoria, anomalie da lievi a moderate dei test di funzionalità epatica (lieve elevazione di aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina, bilirubina), dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Potenziati eventi avversi gravi provocati da dosi di radiazioni elevate

Pancreatite acuta: provoca grave dolore addominale immediato. Verificare tramite SPECT o PET dell'addome ed eseguire il test per l'amilasi sierica.

Polmonite radioindotta: provoca tosse non produttiva eccessiva. Verificare l'eventuale presenza di polmonite tramite radiografia.

Gastrite acuta: provoca dolore addominale. Impiegare metodi standard per la diagnosi di ulcera gastrica.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Colecistite acuta: provoca un significativo dolore all'addome superiore e può richiedere la colecistectomia per la risoluzione. Verificare con studi di imaging appropriati.

Malattia epatica indotta da radioembolizzazione (REILD): la REILD è una rara complicanza della radioterapia interna selettiva (SIRT). È caratterizzata da una costellazione ben definita di reperti temporali, clinici, biochimici e istopatologici. Si manifesta tipicamente circa 4-8 settimane dopo la SIRT ed è caratterizzata clinicamente da ittero e ascite in assenza di progressione del tumore o di ostruzione dei dotti biliari.

Il quadro biochimico tipico della REILD è l'elevazione della bilirubina (> 3 mg/dL) in quasi tutti i casi e della fosfatasi alcalina (ALP) e della gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) nella maggior parte dei casi, accompagnata da una variazione praticamente nulla delle transaminasi (AST e ALT). Se viene eseguita una biopsia epatica, l'aspetto istologico tipico è quello di un'ostruzione sinusoidale che può assomigliare alla malattia veno-occlusiva.

La REILD può verificarsi sia in pazienti non cirrotici che cirrotici.

Il trattamento profilattico con metilprednisolone e acido ursodeossilico a partire dal giorno della SIRT e proseguito per due mesi può ridurre l'incidenza di REILD.

Nel trattamento della REILD può essere considerata anche l'eparina a basso peso molecolare, ma sia i corticosteroidi che l'eparina possono essere utili solo se iniziati molto presto nel corso della malattia. Vedere anche la **Sezione 7 Avvertenze**.

10. SELEZIONE DEI PAZIENTI E TEST PRETRATTAMENTO

Possono essere considerati per il trattamento con SIR-Spheres i pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) non resecabile o tumori epatici metastatici non resecabili da carcinoma colorettale primario, refrattari o intolleranti alla chemioterapia. La possibilità di eseguire la resezione tumorale in sicurezza è determinata dall'esame delle caratteristiche del singolo paziente, ad esempio da parte di un comitato oncologico multidisciplinare. I pazienti sono considerati refrattari o intolleranti alla chemioterapia dopo almeno un farmaco o un biologico. Il beneficio potenziale della radioterapia interna selettiva per il controllo della malattia all'interno del fegato si realizza in pazienti con un'adeguata anatomia vascolare del fegato e del tessuto circostante, una funzionalità epatica o una riserva funzionale epatica relativamente buona, uno shunt polmonare basso e una prescrizione di attività adeguata.

10.1 Indagini da condurre nei pazienti prima del trattamento con microsfere SIR-Spheres

Prima del trattamento vengono effettuate le seguenti indagini per assicurare che il paziente sia idoneo al trattamento con le microsfere in resina SIR-Spheres Y-90 e determinare la dose appropriata di SIR-Spheres da prescrivere:

- Angiografia epatica per determinare l'anatomia arteriosa del fegato
- Scansione con ^{99m}Tc MAA per determinare la percentuale di shunt polmonare e valutare l'esposizione polmonare alla dose di radiazioni
- Test biochimici della funzionalità epatica
- TC, PET/TC o RM per determinare l'estensione della malattia, i volumi di polmone, tumore e fegato per i calcoli dosimetrici

10.2 Tecnica per l'esecuzione della scansione intra-epatica con macroaggregati di albumina marcati con tecnecio

Per valutare la perfusione arteriosa del fegato e la frazione di tracciante radiofarmaceutico che attraverserà il fegato e si depositerà nei polmoni:

Iniettare circa 150 MBq di ^{99m}Tc MAA nell'arteria epatica attraverso un catetere.

Utilizzare una gamma-camera con campo visivo (FOV) grande e ottenere immagini del torace e dell'addome (con lo stesso tempo di acquisizione).

Tracciare la regione di interesse (ROI) attorno all'intero fegato e all'intero polmone e ottenere i conteggi totali per polmone e fegato.

10.3 Procedura di calcolo dello shunt polmonare

Calcolare la frazione di shunt polmonare (L) con la seguente formula:

$$L = \left(\frac{\text{Conteggi polmone}}{\text{Conteggi fegato} + \text{conteggio polmone}} \right)$$

Equazione 1

Al fine di ottimizzare il rischio rispetto al beneficio per i pazienti che ricevono le microsfere SIR-Spheres, è necessario limitare a ≤ 30 Gy l'esposizione polmonare alle radiazioni. Il calcolo dell'esposizione polmonare stimata alle radiazioni è dato dalla seguente formula:

Attività che può potenzialmente raggiungere il polmone:

$$A_{\text{polmone}} = A_{\text{totale}} \times L$$

Equazione 2

Dove:

A_{polmone} = attività polmonare [GBq]
 A_{totale} = attività totale prescritta [GBq]
 L = frazione di shunt polmonare

La dose polmonare risultante, dato che una determinata quantità di attività passa dal fegato al polmone:

$$D_{\text{polmone}} = \frac{49670 \times A_{\text{polmone}}}{M_{\text{polmone}}}$$

Equazione 3

Dove:

D_{polmone} = dose polmonare [Gy]
 A_{polmone} = attività polmonare [GBq]
 M_{polmone} = massa del polmone [g]

11. CALCOLO DELLA DOSE INDIVIDUALE

Esistono due metodi accettati per calcolare la dose di radiazioni per il paziente, ovvero il modello BSA (Body Surface Area, area della superficie corporea) e il modello di ripartizione.

11.1 Metodo BSA (Body Surface Area)

Il metodo BSA differenzia l'attività dell'ittrio-90 in funzione della corporatura del paziente e delle dimensioni del tumore all'interno del fegato. Può essere utilizzato per il volume di un singolo lobo trattato, nonché per quello dell'intero fegato.

L'approccio del trattamento lobare rispetto al trattamento dell'intero fegato con le microsfere SIR-Spheres si basa sulla presenza di tumori visibili alla TC o alla risonanza magnetica effettuata prima del trattamento. Se i tumori del fegato sono visibili solo in un lobo, le microsfere SIR-Spheres dovranno essere somministrate solo in quel lobo, risparmiando così il lobo controlaterale da radiazioni interne non necessarie.

La BSA deve essere determinata in precedenza e viene calcolata con la seguente equazione:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times P^{0,425}$$

Equazione 4

Dove:

BSA = Area della superficie corporea
 H = Altezza in metri
 P = Peso in chilogrammi

11.1.1 Calcolo dell'attività prescritta per BSA per il trattamento dell'intero fegato/bilobare

$$A_{\text{Sommin}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Tumore}}}{V_{\text{Tumore}} + V_{\text{fegato normale}}} \right)$$

Equazione 5

Dove:

A_{Sommin} = Attività SIR-Spheres da impiantare [GBq]
 V_{Tumore} = Volume del tumore
 $V_{\text{fegato normale}}$ = Volume di tessuto non tumorale nel volume trattato

11.1.2 Calcolo dell'attività prescritta per BSA per il trattamento lobare o superselettivo

Nei pazienti che ricevono un trattamento lobare o segmentale con le microsfere SIR-Spheres, l'attività prescritta deve essere ridotta in base alle dimensioni della porzione di fegato da trattare.

$$A_{\text{Sommin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumore}}}{V_{\text{Trattato}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Trattato}}}{V_{\text{Fegato}}} \right]$$

Equazione 6

Dove:

A_{Sommin} = Attività SIR-Spheres da impiantare [GBq]
 V_{Tumore} = Volume del tumore nel volume trattato (lobo)
 V_{Trattato} = Volume di tessuto non tumorale nel volume trattato (lobo)
 V_{Fegato} = Volume totale dell'intero fegato, incluso il tumore
 BSA = Area della superficie corporea secondo l'equazione 5

11.2 Modello di ripartizione

Questo metodo prevede la scelta di dosi di radiazioni sicure per il fegato normale e i polmoni e l'impianto della massima attività che non superi questi limiti. La dose ricevuta dal tumore non ha un limite massimo.

Il modello di ripartizione deve essere utilizzato quando la massa tumorale è un'area discreta all'interno del fegato. Questa tecnica richiede l'esecuzione di due misurazioni:

1. Misurazione del volume del tumore e del fegato perfuso normale tramite TC o RM
2. Misurazione delle quote di attività ^{99m}Tc MAA nel tumore, nel fegato perfuso normale e nel polmone, in base a quanto determinato tramite imaging.

Per calcolare l'attività da impiantare, è pertanto necessario:

- Determinare i volumi del fegato perfuso normale e del tumore e convertire ciascun volume in massa²
- Determinare il volume del polmone e convertirlo in massa³
- Utilizzando la scansione ^{99m}Tc MAA, determinare l'attività nel polmone, nel tumore e nel fegato perfuso normale
- Determinare il rapporto tra attività tumorale e normale (TNR), calcolato come attività per unità di massa dell'organo o tessuto con la seguente equazione:

$$TNR = \frac{A_{\text{Tumore}}/M_{\text{Tumore}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$= \frac{\text{conteggi medi o attività nel tumore}}{\text{conteggi medi o attività nel fegato perfuso normale}}$$

Equazione 7

Dove:

A_{Tumore} = Attività nel tumore
 M_{Tumore} = Massa del tumore
 A_{PNL} = Attività nel fegato perfuso normale
 M_{PNL} = Massa del fegato perfuso normale

Per calcolare l'attività totale da impiantare, utilizzare le seguenti equazioni. L'attività necessaria deve essere calcolata tenendo conto delle dosi al polmone e al tessuto normale come fattori limitanti.

$$A_{\text{Sommin}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{Tumore}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Equazione 8

Dove:

A_{Sommin} = Attività SIR-Spheres da impiantare [GBq]
 D_{PNL} = Dose media assorbita al fegato perfuso normale [Gy]
 M_{Tumore} = Massa del tumore [g]
 M_{PNL} = Massa del fegato perfuso normale [g]
 L = Frazione di shunt polmonare
 e

$$D_{\text{Tumore}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Equazione 9

Dove:

D_{Tumore} = Dose assorbita desiderata al tumore [Gy]

12. PROCEDURA DI PREPARAZIONE DELLA DOSE

12.1 Accessori forniti da Sirtex:

- Fiala a fondo conico e ago da 21 G tappato (SIR-V001)
- Contenitore per fiala a fondo conico (SIR-H001)
- Schermo per siringa (SIR-S001)

12.2 Ulteriori forniture necessarie:

- Acqua sterile per iniezione
- Due aghi di sfiato da 25 G con filtri
- Siringa da 5 mL
- Tamponi alcolici
- Pinze
- Calibratore di dose (camera a ionizzazione)
- Misuratore di radiazioni
- Kit per la fuoriuscita di radiazioni

12.3 Procedura di preparazione della dose

- Disimballare le microsfere SIR-Spheres lasciando la fiala di spedizione in vetro nel contenitore di piombo e posizionarle sul banco.
- Usando le pinze, rimuovere il centro del sigillo in alluminio dalla fiala a fondo conico sterile, quindi passare un tampone alcolico sul setto.
- Inserire la fiala a fondo conico nel suo contenitore.
- Inserire un ago corto di calibro 25 con filtro nel setto della fiala a fondo conico fino a perforare il setto per creare un foro di sfiato.
- Lasciare la fiala di spedizione delle microsfere SIR-Spheres nel contenitore di piombo e agitarla per risospensione le microsfere SIR-Spheres. La risospensione assicura una soluzione omogenea per la preparazione della dose.
- Aprire il contenitore di piombo ed estrarre la fiala di spedizione usando le pinze.

- Determinare l'attività totale delle microsfere SIR-Spheres nella fiala di spedizione utilizzando un calibratore di dose, quindi reinserire la fiala di spedizione nel contenitore di piombo.
- Determinare il volume da prelevare per somministrare al paziente l'attività specifica prevista.
- Rimuovere il centro del sigillo in alluminio della fiala di spedizione delle microsfere SIR-Spheres e passare un tampone alcolico sul setto.
- Inserire un ago di calibro 25 con filtro nel setto della fiala di spedizione per creare un foro di sfiato, assicurandosi che sull'ago non si depositi il contenuto della fiala di spedizione.
- Utilizzare una siringa schermata con un ago di calibro 21 lungo almeno 70 mm per perforare il setto della fiala di spedizione delle microsfere SIR-Spheres, quindi aspirare e reinserire rapidamente il liquido più volte per miscelare accuratamente le microsfere SIR-Spheres.
- Prelevare il volume precalcolato.
- Verificare la dose del paziente nella fiala a fondo conico misurando nuovamente l'attività nella fiala di spedizione con il calibratore di dose e correggere la dose, laddove necessario.
- Trasferire l'attività specifica per il paziente nella fiala a fondo conico con il foro di sfiato nell'apposito contenitore.
- Rimuovere lo sfiato e inserire con fermezza il tappo nero nell'apertura.

L'attività specifica per il paziente è ora pronta per il trasporto nella sala in cui verranno impiantate le microsfere SIR-Spheres.

13. PROCEDURA DI IMPIANTO

I medici devono consultare il manuale di formazione di Sirtex Medical Pty Ltd per la somministrazione delle microsfere in resina SIR-Spheres prima di tentare di impiantare questo dispositivo.

13.1 Accessori forniti da Sirtex:

- Set di somministrazione (SIR-D001)
- Scatola per la somministrazione (SIR-B001)
- Fiala a fondo conico (SIR-V001)
- Contenitore per fiala a fondo conico (SIR-H001)

13.2 Ulteriori forniture necessarie:

- Due siringhe Luer Lock da 20 mL riempite con una soluzione non ionica (glucosio/destrosio al 5% o acqua per iniezione)
 - Non usare soluzione fisiologica.
 - I pazienti con diabete devono essere monitorati per l'iperglicemia se viene impiegato destrosio/glucosio al 5% per impiantare le microsfere SIR-Spheres.
- Una siringa Luer Lock da 20 mL riempita con contrasto non ionico
- Microcatetere
 - I microcateteri devono avere un diametro interno di almeno 0,021" (0,53 mm) e una configurazione della punta a 45° per i vasi con un angolo di origine a 90°.
- Materiale assorbente sterile per la protezione della suite di angiografia
- Tamponi alcolici
- Pinze o pinze emostatiche
- Misuratore di radiazioni
- Kit per la fuoriuscita di radiazioni

13.3 Procedura di impianto

Il catetere dell'arteria epatica viene inserito da un radiologo interventista esperto sotto guida radiografica. Questo metodo consente un controllo accurato del posizionamento esatto del catetere e permette di verificare costantemente la posizione del catetere durante tutta la procedura di impianto.

È essenziale che le microsfere SIR-Spheres non vengano somministrate ad altri organi, in particolare al pancreas, allo stomaco o al duodeno. Se esiste la possibilità che le microsfere SIR-Spheres refluiscono nell'arteria gastroduodenale, l'impianto deve essere interrotto. Può essere preferibile bloccare i vasi di shunt con una spirale intraluminale o altro agente per impedire alle microsfere SIR-Spheres di raggiungere altri organi.

Nota: praticamente tutte le complicanze correlate all'impiego delle microsfere SIR-Spheres derivano dalla loro somministrazione involontaria in piccoli vasi sanguigni che raggiungono pancreas, stomaco o duodeno.

Il radiologo deve verificare ripetutamente la posizione del catetere durante la procedura per assicurarsi che rimanga nella posizione corretta e che le microsfere SIR-Spheres non refluiscono in altri organi. Questa operazione viene eseguita iniettando il mezzo di contrasto attraverso l'ingresso della linea B del set di somministrazione SIR-Spheres durante la somministrazione delle microsfere SIR-Spheres. Il contrasto non deve essere somministrato sulla porta della linea D.

Le microsfere SIR-Spheres devono essere somministrate lentamente, a una velocità non superiore a 5 mL al minuto. La somministrazione rapida può comportare una sospensione più concentrata di SIR-Spheres che può causare l'intasamento del microcatetere o il reflusso lungo l'arteria epatica e in altri organi. Al termine della procedura, il catetere viene rimosso.

14. SMONTAGGIO

- Una volta che l'infusione è completa, rimuovere il coperchio dalla scatola di somministrazione.
- Non scollegare il catetere del paziente dal set di tubi.
- Rimuovere attentamente il catetere dal paziente mentre è ancora collegato al set di somministrazione. Prestare attenzione quando si rimuove e si maneggia il catetere perché potrebbe essere contaminato da radioattività. Arrotolare il catetere e avvolgerlo in una salvietta sterile.
- Lasciando tutti gli elementi collegati, spingere verso il basso gli aghi (pinze emostatiche) nella fiala a fondo conico schermata e inserirla (insieme a tutti gli accessori procedurali potenzialmente contaminati) nel contenitore designato per il materiale radioattivo.
- Il materiale radioattivo deve essere conservato in conformità con le normative locali in materia di stoccaggio di materiali radioattivi.

15. PULIZIA E SMALTIMENTO DEI RIFIUTI

- Dopo la preparazione e la somministrazione della dose, procedere alla misurazione di dispositivi e persone usando un misuratore di radiazioni idoneo per assicurare il contenimento di eventuali contaminazioni.
- Se gli accessori riutilizzabili (ad esempio schermo per siringa o scatola per la somministrazione) sono visibilmente sporchi, pulire le superfici spruzzando una soluzione detergente (ipoclorito di sodio allo 0,5%, NaOCl) fino a bagnarle completamente. Lasciare riposare per 1 minuto. Pulire con un panno morbido fino a rimuovere tutto lo sporco visibile.
- Per la disinfezione, spruzzare tutte le superfici con una soluzione di NaOCl allo 0,5% a una distanza di 6-8 pollici (15-20 cm) fino a bagnarle completamente. Lasciare riposare per almeno 1 minuto. Passare quindi un panno morbido per asportare tutti i residui.

- ❑ Non utilizzare detergenti a base di alcol o agenti abrasivi sugli accessori riutilizzabili.
- ❑ Non tentare di sterilizzare a caldo gli accessori riutilizzabili.
- ❑ I materiali contaminati da materiale radioattivo devono essere smaltiti in conformità con le normative locali in materia di smaltimento dei materiali radioattivi.

16. RADIOPROTEZIONE

Per l'impianto e l'assistenza post-impianto è necessario seguire le norme di legge e le linee guida locali in materia di impiego di radiazioni. Deve essere sempre disponibile un misuratore di radiazioni correttamente calibrato quando si maneggiano le microsfere SIR-Spheres, al fine di identificare e gestire i potenziali rischi di contaminazione radioattiva.

Di seguito sono riportati esempi di esposizione del personale misurata con dosimetria a termoluminescenza (TLD).

Tabella 1 - Dose di esposizione per paziente per la preparazione dell'impianto (personale tecnico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristallino mSv (mrem)	Mani mSv (mrem)
Dose superficiale (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profonda (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Si suppone la manipolazione di un dispositivo da 3 GBq e un tempo di preparazione della dose di 30 minuti. I dispositivi TLD venivano indossati vicino al bacino, sul bavero della camicia e sul dito operativo.

Tabella 2 - Dose di esposizione per paziente per la procedura di impianto (personale medico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristallino mSv (mrem)	Mani mSv (mrem)
Dose superficiale (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profonda (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Si suppone una dose media al paziente di circa 2 GBq e un tempo di iniezione della dose di 20 minuti.

Dati di esposizione da pazienti impiantati con una media di 2,1 GBq circa 5-6 ore dopo l'impianto alle seguenti distanze dall'addome del paziente:

Tabella 3 - Esposizione post-impianto

Distanza	Esposizione
0,25 m	18,8 µSv/ora
0,5 m	9,2 µSv/ora
1,0 m	1,5 µSv/ora
2,0 m	0,4 µSv/ora
4,0 m	<0,1 µSv/ora

17. CORREZIONE PER IL DECADIMENTO

L'emivita fisica dell'itrio-90 è di 64,1 ore. È necessario applicare fattori di decadimento radioattivo al momento della preparazione della dose per il paziente, al fine di calcolare il reale valore della radioattività presente.

Tabella 4 - Fattori di decadimento delle microsfere SIR-Spheres

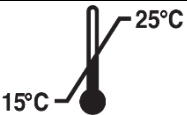
Ore	Fattore di decadimento
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Attenzione: l'ora della calibrazione iniziale deve essere convertita nell'ora locale dell'operatore.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Svizzera

TABELLA DEI SIMBOLI	
SIMBOLO	DEFINIZIONI DEI SIMBOLI
	Produttore
	Data di produzione
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Attenzione
	Data di scadenza
	Codice lotto
	Numero di catalogo
	Numero di serie
	Quantità
	Sterilizzato per irradiazione
	Sterilizzato a vapore
	Radiazioni ionizzanti
	Esclusivamente monouso. Indica un dispositivo medico destinato all'uso su un singolo paziente per una singola procedura.

SIMBOLO	DEFINIZIONI DEI SIMBOLI		
	Non risterilizzare		
	Il prodotto non è realizzato con lattice di gomma naturale		
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata		
	Tenere al riparo dall'umidità		
	Limite di temperatura		
R_x ONLY	Attenzione: le leggi federali degli Stati Uniti d'America limitano la vendita di questo dispositivo su prescrizione di un medico o di un operatore sanitario autorizzato.		
	Importatore		
<table border="1" data-bbox="183 1249 354 1310"><tr><td>CH</td><td>REP</td></tr></table>	CH	REP	Rappresentante autorizzato in Svizzera
CH	REP		
<table border="1" data-bbox="172 1377 354 1438"><tr><td>EC</td><td>REP</td></tr></table>	EC	REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
EC	REP		
CE 2797	Marchio CE + numero di identificazione dell'organismo notificato		



SIR-Spheres® mikrosfēras

(itrija-90 mikrosfēras)

SIR-Y001

LATVIAN

1. APRAKSTS

SIR-Spheres mikrosfēras sastāv no bioloģiski sadērigām mikrosfērām, kas satur itriju-90. Itrijs-90 ir augstas enerģijas tīras bēta daļiņas izstarojošs izotops bez primārā gamma starojuma. Bēta daļiņu maksimālā enerģija ir 2,27 MeV ar vidējo rādītāju 0,93 MeV. Pussabrukšanas periods ir 64,1 stunda. Maksimālais starojuma diapazons audos ir 11 mm ar vidējo rādītāju 2,5 mm.

SIR-Spheres mikrosfēras tiek implantētas aknu audzējos ar injekciju aknu artērijā, izmantojot katetru. SIR-Spheres mikrosfēras izplatās aknās nevienmērīgi galvenokārt atkarībā no aknu artēriālās plūsmas unikālajām fizioloģiskajām īpašībām, audu vaskularitātes audzēja audu un nepatoloģisko audu savstarpējās attiecības un audzēja lieluma. Audzējā parasti izplatās SIR-Spheres mikrosfēru augstāks blīvums uz vienību nekā nepatoloģiskos aknu audos. SIR-Spheres mikrosfēru blīvums audzējā var būt pat 5 līdz 6 reizes lielāks par nepatoloģisku aknu audu blīvumu. Kopumā 1 GBq itrija-90/kg audu nodrošina 49,67 Gy starojuma devu. Kad SIR-Spheres mikrosfēras ir implantētas aknās, tās netiek metabolizētas vai neizdalās, bet gan pastāvīgi paliek aknās. Katra ierīce ir paredzēta vienam pacientam.

2. PAREDŽĒTAIS LIETOJUMS

SIR-Spheres Y-90 sveķu mikrosfēras ir paredzētas implantēšanai aknu audzējos caur aknu artēriju.

3. LIETOŠANAS INDIKĀCIJAS

SIR-Spheres Y-90 sveķu mikrosfēras ir indicētas neoperējamas hepatocelulārās karcinomas (HCC) vai primārā resnās un taisnās zarnas vēža neoperējamo metastātisku aknu audzēju ārstēšanai pacientiem ar ķīmijterapijas neuzņemību vai nepanesību.

4. KĀ PIEGĀDĀTS

SIR-Spheres mikrosfēras tiek piegādātas flakonā ar ūdeni injekcijām. Katrs flakons satur 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (kalibrēšanas laikā) un līdz 5 kubikcenti-metriem ūdens injekcijām. Katrs flakons satur 40–80 miljonus mikrosfēru ar diametru no 20 līdz 60 mikrometriem. Flakons tiek piegādāts vismaz 6,4 mm biežā svina traukā. Iepakojums satur aizsērēto SIR-Spheres mikrosfēru stikla flakonu, kas ievietots svina traukā, un lietošanas instrukciju A tipa iepakojumā.

Pacientam specifiskās aktivitātes tiek sagatavotas saskaņā ar 11. sadaļu.

Flakons un tā saturs ir jāglabā tā transportēšanas tvertnē istabas temperatūrā (15–25 °C; 59–77 °F).

Kalibrēšanas datums (radioaktīvajam saturam) un derīguma termiņš ir nodrukāts flakona etiķetē. SIR-Spheres mikrosfēru derīguma laiks beidzas 24 stundas pēc kalibrēšanas laika.

5. PIEDERUMI

Devas sagatavošanai un implantēšanas procedūrai var tikt izmantoti šādi piederumi:

- Piegādes komplekts (SIR-D001)
- V veida flakons un 21 G adata ar vāciņu (SIR-V001)
- V veida flakona turētājs (SIR-H001)
- Piegādes kārbā (SIR-B001)
- Šļircēs aizsargs (SIR-S001)

Šie piederumi ir paredzēti, lai aizsargātu lietotāju devas sagatavošanas laikā, kā arī lietotāju un pacientu implantēšanas procedūras laikā. 12.–15. sadaļā ir norādīti papildu drošības pasākumi lietotājiem, lai garantētu, ka starojuma iedarbība ir tik zema, cik pamatoti iespējams (as low as reasonably achievable – ALARA).

6. KONTRINDIKĀCIJAS

SIR-Spheres mikrosfēru ievadīšana ir kontraindicēta pacientiem, kuriem:

- ir iepriekš veikta ārēja staru terapija aknām;
- ir ascīts vai klīniska aknu mazspēja;
- ir konstatētas izteiktas anomālijas aknu darbības testos (liver function tests – LFT);
- kopējais bilirubīns > 2,0 mg/dL un/vai albumīns < 3,0 g/dL;
- ≥ 30 Gy absorbētā starojuma deva plaušās, kā aprēķināts tehnēcija-99m makroagregētā albumīna (^{99m}Tc MAA) pētījumā, kas aprakstīts 10. sadaļā;
- iepriekšēja novērtējuma angiogramma, kas parāda iespējamās mikrosfēru nogulsšanās ceļus nemērķa orgānos, piemēram, kuņģī, aizkuņģa dziedzērī vai zarnās;
- ir grūtniecība.

7. BRĪDINĀJUMI

- **SIR-Spheres mikrosfēru nemērķēta ievadīšana**
Netīša SIR-Spheres mikrosfēru ievadīšana ārpus aknu struktūrām, piemēram, kuņģī, divpadsmitpirkstu zarnā, žultspūslī vai aizkuņģa dziedzerī, var izraisīt šo struktūru starojuma traumas, tostarp, bet ne tikai, akūtas sāpes vēderā, akūtu gastrītu, akūtu holecistītu, akūtu pankreatītu un peptiskas čūlas. Jāizmanto angiogrāfijas metode, lai novērstu SIR-Spheres mikrosfēru nokļūšanu jebkādas struktūrās ārpus aknām.
- **Radioembolizācijas izraisīta aknu slimība (REILD)**
Pārmērīgs starojuma līmenis nepatoloģiskai aknu parenhīmai var izraisīt REILD. REILD risks var palielināties arī pacientiem ar esošu aknu slimību. Jāapsver SIR-Spheres mikrosfēru ordinētās aktivitātes samazināšana šādos klīniskos apstākļos¹:
 - Samazinātas aknu funkcionālās rezerves steatozes, steatohepatīta, hepatīta vai cirozes dēļ
 - Paaugstināts sākotnējā bilirubīna līmenis
 - Iepriekšēja aknu rezekcija
 - Iepriekšēja aknu terapija
 - Plaša iepriekšēja ārstēšana ar sistēmisku ķīmijterapiju un/vai bioloģisku terapiju
- **Starojuma pneimonīts**
Augsts implantētā starojuma līmenis un/vai pārmērīga plaušu šuntēšana var izraisīt starojuma pneimonītu. Plaušu starojuma deva ir jāierobežo līdz ≤ 30 Gy vienai ārstēšanas sesijai un ≤ 50 Gy kumulatīvajai devai.

• Citi audzēju veidi

SIR-Spheres drošums, veikspēja un ieguvumu/riska profils, ārstējot noteiktus audzēju veidus, kas neatbilst lietošanas indikācijām, vēl nav noteikts.

8. PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

- Šīs ierīces drošums un efektivitāte grūtniecēm, mātēm, kas baro bērnu ar krūti, vai bērniem nav noteikta.
- Vēdera dobuma augšdaļas SPECT vai PET skenēšana jāveic tūlīt pēc SIR-Spheres mikrosfēru implantēšanas. SPECT vai PET skenēšanā tiks konstatēts itrija-90 radītais starojums, lai pārliecinātos par mikrosfēru izvietojumu aknās.
- Šīs izstrādājums ir radioaktīvs. Šīs ierīces lietošana ir reglamentēta, un, rīkojoties ar šo ierīci, ir jāievēro vietējie noteikumi.
- Personāla aizsardzībai, strādājot gan ar izotopu, gan ar pacientu, jāizmanto apstiprinātās starojuma aizsardzības metodes.
- Pacientiem pēc ārstēšanas var rasties kuņģa darbības traucējumi, bet protonu sūkņa inhibitorus (PPI) vai histamīna H2 receptoru antagonistus (H-2 bloķējošos līdzekļus) var lietot dienu pirms SIR-Spheres mikrosfēru implantēšanas un turpināt pēc vajadzības, lai samazinātu ar kuņģa darbību saistītas komplikācijas.
- Pacientiem var rasties sāpes vēdera dobumā tūlīt pēc SIR-Spheres mikrosfēru ievadīšanas un var būt nepieciešama sāpju mazināšana.
- Testējot dermāli dzīvnieka paraugam, SIR-Spheres mikrosfēras uzrādīja nelielu sensibilizācijas potenciālu.

9. NEVĒLAMI NOTIKUMI

Ja pacients tiek ārstēts ar atbilstošu metodi bez jebkāda orgāna pārmērīgas apstarošanas, bieži sastopami nevēlami notikumi pēc SIR-Spheres mikrosfēru saņemšanas ir drudzis, pārejoša hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, pārejoša trombocitopēnija, vieglas vai mērenas novirzes aknu darbības testos (vieglā aspartāta aminotransferāze, sārmaina fosfatāze, bilirubīns), sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Iespējamie nopietnie nevēlami notikumi augsta starojuma dēļ

Akūts pankreatīts: izraisa tūlītējas spēcīgas sāpes vēdera dobumā. Pārbaudiet, izmantojot vēdera dobuma SPECT vai PET un seruma amilāzes testu.

Starojuma pneimonīts: izraisa pārmērīgu neproduktīvu klepu. Pārbaudiet, izmantojot pneimonīta atrades rentģenoloģiskajā izmeklēšanā.

Akūts gastrīts: izraisa sāpes vēdera dobumā. Pārbaudiet, izmantojot gastrīta čūlaina iekaisuma procesa diagnosticēšanas standartā metodes.

Akūts holecistīts: izraisa ievērojamas sāpes vēdera augšdaļā, un tā novēršanai var būt nepieciešama holecistektomija. Pārbaudiet, izmantojot atbilstošus attēlveidošanas pētījumus.

Radioembolizācijas izraisīta aknu slimība (REILD): REILD ir reta komplikācija pēc selektīvas iekšējās staru terapijas (SIRT). REILD raksturo labi definēts laiks, klīnisko, biokīmisko un histopatoloģisko atradņu kopums. Tas parasti izpaužas aptuveni 4 līdz 8 nedēļas pēc SIRT, un klīniski to raksturo dzelte un ascīts, ja nav audzēja progresēšanas vai žultsvadu nosprostošanas.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Tipisks REILD biokīmiskais attēls ir paaugstināts bilirubīna līmenis (> 3 mg/dL) gandrīz visos gadījumos, paaugstināts sārmains fosfatāzes (ALP) un gamma-glutamīltranspeptidāzes (GGT) līmenis vairumā gadījumu, praktiski bez transamināžu izmaiņām (AST un ALT). Ja tiek

veikta aknu biopsija, tipisks histoloģiskais izskats ir sinusoidāla obstrukcija, kas var atgādināt vēnu nosprostošanās slimību.

REILD var rasties gan pacientiem bez cirozes, gan pacientiem ar cirozi.

Profilaktiska ārstēšana ar metilprednizolonu un ursodeoksiholskābi, kas sākas SIRT dienā un turpinās divus mēnešus, var samazināt REILD sastopamību.

Ārstējot REILD, var apsvērt arī zemas molekulas heparīna lietošanu, taču gan kortikosteroīdi, gan heparīns var būt noderīgi tikai tad, ja tos sāk ļoti agrīnā slimības posmā. Skatiet arī: 7. sadaļa. Brīdinājumi.

10. PACIENTA ATLASE UN TESTĒŠANA PIRMS ĀRSTĒŠANAS

Pacientiem ar neoperējamu hepatocelulāru karcinomu (HCC) vai neoperējamiem metastātiskiem aknu audzējiem no primārā kolorektālā vēža ar ķīmijterapijas rezistenci vai nepanesību var apsvērt ārstēšanu ar SIR-Spheres. Spēju droši veikt audzēja(-u) rezekciju nosaka, pārskatot individuālās pacienta īpašības, piemēram, multidisciplināras audzēju kolēģijas (*multi-disciplinary tumor board* – MDT) laikā. Tiek uzskatīts, ka pacientam ir ķīmijterapijas rezistence vai nepanesība pēc vismaz vienas zāļu vai bioloģiskas vielas lietošanas. Iespējama selektīvās iekšējās staru terapijas ieguvums slimības kontrolei aknās tiek atzīts pacientiem ar atbilstošu aknu un apkārtējo audu asinsvadu anatomiju, relatīvi labu aknu darbību vai funkcionālu aknu rezervi, zemu plaušu šunta līmeni un atbilstošām norādēm par aktivitāti.

10.1 Pacientu testēšana pirms ārstēšanas ar SIR-Spheres mikrosfērām

Lai pārliecinātos, vai pacients ir piemērots ārstēšanai ar SIR-Spheres Y-90 sveķu mikrosfērām un noteiktu atbilstošo SIR-Spheres devu, pirms ārstēšanas tiek veiktas šādas pārbaudes:

- aknu angiogramma aknu artēriju anatomijas noteikšanai;
- ^{99m}Tc MAA skenēšana, lai noteiktu procentuālo plaušu šuntēšanu plaušu starojuma devas iedarbības novērtēšanai;
- aknu darbības biokīmiskie testi;
- DT, PET/DT vai MRI, lai noteiktu slimības apmēru, plaušu, audzēja un aknu tilpumus dozimetrijas aprēķiniem.

10.2. Aknu iekšējās MAA skenēšanas ar tehnēciju metode

Lai novērtētu aknu arteriālo perfūziju un radiofarmaceitiskā izsekotāja frakciju, kas iziet cauri aknām un nogulsnes plaušās:

Caur katru aknu artēriju injicējat apmēram 150 MBq ^{99m}Tc MAA.

Izmantojiet lielu FOV gamma kameru un iegūstiet krūškurvja un vēdera dobuma attēlus (ar tādu pašu ieguves laiku).

Uzzīmējiet interesējošo apgabalu (ROI) ap visām aknām un plaušām un iegūstiet kopējās skaitliskās vērtības plaušām un aknām.

10.3. Plaušu šunta aprēķināšanas procedūra

Aprēķiniet plaušu šunta frakciju (L), izmantojot šo formulu:

$$L = \left(\frac{\text{Skaitis, plaušas}}{\text{Skaitis, aknas} + \text{skaitis, plaušas}} \right)$$

Vienādojums 1

Lai optimizētu riska-ieguvuma attiecību pacientiem, kuri saņem SIR-Spheres mikrosfēras, starojuma iedarbība uz plaušām ir jāierobežo līdz ≤ 30 Gy. Paredzamo starojuma iedarbību uz plaušām nosaka pēc šīs formulas:

Aktivitāte, kas var sasniegt plaušas:

$$A_{\text{plaušas}} = A_{\text{kopā}} \times L$$

Vienādojums 2

kur:

- $A_{\text{plaušas}}$ = plaušu aktivitāte [GBq]
- $A_{\text{kopā}}$ = kopējā ordinētā aktivitāte [GBq]
- L = plaušu šunta frakcija

legūtā plaušu deva, ņemot vērā, ka norādītais aktivitātes apjoms tiek šuntēts no aknām uz plaušām:

$$D_{\text{plaušas}} = \frac{49670 \times A_{\text{plaušas}}}{M_{\text{plaušas}}}$$

Vienādojums 3

kur:

- $D_{\text{plaušas}}$ = plaušu deva [Gy]
- $A_{\text{plaušas}}$ = plaušu aktivitāte [GBq]
- $M_{\text{plaušas}}$ = plaušu masa [g]

11. INDIVIDUĀLAS DEVAS APRĒĶINĀŠANA

Pacienta starojuma devas aprēķināšanai tiek izmantotas divas vispāratzītas metodes, proti, ķermeņa virsmas laukuma modelis (BSA modelis) un nodalījuma modelis.

11.1. Ķermeņa virsmas laukuma (BSA) metode

Izmantojot BSA metodi, itrija-90 aktivitāte mainās atkarībā no pacienta auguma un audzēja lieluma aknās. BSA metodi var izmantot, ārstējot vienas apstrādātas daivas tilpumu, kā arī visas aknas.

Daivas ārstēšanas pieeja salīdzinājumā ar visu aknu ārstēšanu ar SIR-Spheres mikrosfērām ir balstīta uz redzamu audzēju klātbūtni pirmsārstēšanas DT vai MR attēlveidošanā. Ja aknu audzēji ir redzami tikai vienā daivā, SIR-Spheres mikrosfēras ir jāievada tikai šajā daivā, tādējādi pasargājot pretējo daivu no nevajadzīga iekšējā starojuma.

Vispirms ir jānosaka BSA, un to aprēķina ar šādu vienādojumu:

$$BSA = 0,20247 \times A^{0,725} \times P^{0,425}$$

Vienādojums 4

kur:

- BSA = ķermeņa virsmas laukums
- A = auguma garums metros
- P = svars kilogramos

11.1.1 BSA noteiktais darbības aprēķins visu aknu/abu daivu ārstēšanai

$$A_{\text{ievadīts}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{audzējs}}}{V_{\text{audzējs}} + V_{\text{nepatoloģiskās aknas}}} \right)$$

Vienādojums 5

kur:

- $A_{\text{ievadīts}}$ = SIR-Spheres aktivitāte implantā [GBq]
- $V_{\text{audzējs}}$ = audzēja tilpums
- $V_{\text{nepatoloģiskās aknas}}$ = neaudzēja audu tilpums ārstētajā tilpumā

11.1.2 BSA noteiktais darbības aprēķins daivas vai superselektīvai ārstēšanai

Pacientiem, kuri saņem daivas vai segmentu ārstēšanu ar SIR-Spheres mikrosfērām, noteiktā darbība jāsamazina atbilstoši ārstējamās aknu daļas izmēram.

$$A_{\text{ievadīts}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{audzējs}}}{V_{\text{ārstēts}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{ārstēts}}}{V_{\text{aknas}}} \right]$$

Vienādojums 6

kur:

- $A_{\text{ievadīts}}$ = SIR-Spheres aktivitāte implantā [GBq]
- $V_{\text{audzējs}}$ = audzēja tilpums ārstētajā tilpumā (piemēram, daivā)
- $V_{\text{ārstēts}}$ = neaudzēja audu tilpums ārstētajā tilpumā (piemēram, daivā)
- V_{aknas} = visu aknu kopējais tilpums, iekļaujot audzēju
- BSA = ķermeņa virsmas laukums saskaņā ar 5. vienādojumu

11.2 Nodalījuma modelis

Šīs metodes ietvaros tiek izvēlētas starojuma devas, kas ir drošas nepatoloģiskām aknām un plaušām, un tiek implantētas mikrosfēras ar maksimālo aktivitāti, kas nepārsniedz šīs robežas. Audzēja saņemtajai devai netiek noteikta augstākā robeža.

Nodalījuma modelis jāizmanto tikai tad, ja audzēja masa aizņem atsevišķu zonu aknās. Izmantojot šo metodi, jāveic divi tālāk minētie mērījumi.

- Audzēja tilpuma un nepatoloģisku aknu ar perfūziju mērījums, kas noteikts ar DT vai MR skenēšanu
- To MAA aktivitāšu ^{99m}Tc daļu mērījumi, kuras iekļūst audzējā, nepatoloģiskās aknās ar perfūziju un plaušās, nosakot ar attēlveidošanu.

Tāpēc, lai aprēķinātu implantējamo mikrosfēru aktivitāti, nepieciešams:

- noteikt nepatoloģisku aknu ar perfūziju un audzēja tilpumus un pārvērst katru tilpumu masā²;
- noteikt plaušu tilpumu un pārvērst masā³;
- izmantojot ^{99m}Tc MAA skenēšanu, noteikt aktivitāti plaušās, audzējā un nepatoloģiskās aknās ar perfūziju;
- noteikt audzēja/nepatoloģisko audu aktivitātes attiecību (TNR) (tiek aprēķināta kā aktivitāte uz orgāna vai audu masas vienību), izmantojot šo vienādojumu:

$$TNR = \frac{A_{\text{audzējs}}/M_{\text{audzējs}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{vidējais skaits vai aktivitāte audzējā}}{\text{vidējais skaits vai aktivitāte nepatoloģiskās aknās ar perfūziju}}$$

Vienādojums 7

kur:

- $A_{\text{audzējs}}$ = aktivitāte audzējā
- $M_{\text{audzējs}}$ = audzēja masa
- A_{PNL} = aktivitāte nepatoloģiskās aknās ar perfūziju
- M_{PNL} = nepatoloģisku aknu ar perfūziju masa

Lai aprēķinātu kopējo implantējamo mikrosfēru aktivitāti, jāizmanto tālāk norādītie vienādojumi. Nepieciešamā aktivitāte jāaprēķina, lai plaušu un nepatoloģisko audu devas ņemtu vērā kā ierobežojošos faktorus.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$A_{\text{ievadīts}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{audzējs}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Vienādojums 8

kur:

$A_{\text{ievadīts}}$ = SIR-Spheres aktivitāte implantā [GBq]
 D_{PNL} = vidējā absorbētā deva nepatoloģiskām aknām ar perfūziju [Gy]
 $M_{\text{audzējs}}$ = audzēja masa [g]
 M_{PNL} = nepatoloģisku aknu ar perfūziju masa [g]
 L = plaušu šunta frakcija
 un

$$D_{\text{audzējs}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Vienādojums 9

kur:

$D_{\text{audzējs}}$ = vēlāmā absorbētā deva audzējam [Gy]

12. DEVU SAGATAVOŠANAS PROCEDŪRA

12.1. Sirtex nodrošinātie piederumi:

- V veida flakons un 21 G adata ar vāciņu (SIR-V001)
- V veida flakona turētājs (SIR-H001)
- Šļirces aizsargs (SIR-S001)

12.2. Nepieciešamie papildu materiāli:

- Sterils ūdens injekcijām
- Divas 25 G ventilācijas atveru adatas ar filtriem
- 5 mL šļirce
- Spirta tamponi
- Knaibles
- Devas kalibrators (jonu kamera)
- Starojuma mērītājs
- Starojuma noplūdes komplekts

12.3. Devas sagatavošanas procedūra

- Izšaiņojiet SIR-Spheres mikrosfēras, atstājot stikla transportēšanas flakonu svina traukā, un novietojiet uz galda.
- Izņemiet alumīnija blīves centru no sterilā V veida flakona, izmantojot knaibles, un notīriet starpsienu ar spirta tamponu.
- Ievietojiet V veida flakonu V veida flakona turētājā.
- Ievadiet īsu 25. izmēra adatu ar filtru caur V veida flakona starpsienu, līdz tā tikko pārdur starpsienu, izveidojot ventilācijas atveri.
- SIR-Spheres mikrosfēru transportēšanas flakonu atstājot svina traukā, sakratiet, lai atkārtoti suspendētu SIR-Spheres mikrosfēras. Atkārtota suspendēšana nodrošina viendabīgu šķidrumu devas sagatavošanai.
- Atveriet svina trauku un izņemiet transportēšanas flakonu, izmantojot knaibles.
- Nosakiet SIR-Spheres mikrosfēru kopējo aktivitāti transportēšanas flakonā, izmantojot devas kalibratoru, pēc tam transportēšanas flakonu ievietojiet atpakaļ svina traukā.
- Nosakiet izņemamo tilpumu, lai nodrošinātu pacientam paredzēto specifisko aktivitāti.
- Izņemiet SIR-Spheres mikrosfēru transportēšanas flakona alumīnija blīvējuma centru, notīriet starpsienu ar spirta tamponu.
- Ievietojiet 25. izmēra adatu ar filtru caur transportēšanas flakona starpsienu, lai izveidotu ventilācijas atveri, nodrošinot, ka adata neskar transportēšanas flakona saturu.

- Izmantojiet šļirci ar aizsargu un ar vismaz 70 mm garu 21. izmēra adatu, lai caurdurtu SIR-Spheres mikrosfēru transportēšanas flakona starpsienu, un vairākas reizes ātri velciet atpakaļ un bīdīet uz priekšu šļirces virzuli, lai rūpīgi samaisītu SIR-Spheres mikrosfēras.
- Izņemiet iepriekš aprēķināto tilpumu.
- Pārbaudiet V veida flakonā esošo pacienta devu, atkārtoti mērot aktivitāti transportēšanas flakonā ar devas kalibratoru, un koriģējiet pēc nepieciešamības.
- Pārsiet pacientam specifisko aktivitāti uz ventilēto V veida flakonu V veida flakona turētājā.
- Noslēdziet ventilācijas atveri, tajā stingri ievietojot melno spraudni

Pacientam specifiskā aktivitāte tagad ir sagatavota pārvietošanai uz SIR-Spheres mikrosfēru implantēšanas telpu.

13. IMPLANTĒŠANAS PROCEDŪRA

Pirms mēģināt implantēt šo ierīci, ārstiem ir jāskata informācija Sirtex Medical Pty Ltd apmācības rokasgrāmatā par SIR-Spheres sveķu mikrosfēru ievadīšanu.

13.1. Sirtex nodrošinātie piederumi:

- Piegādes komplekts (SIR-D001)
- Piegādes kārbā (SIR-B001)
- V veida flakons (SIR-V001)
- V veida flakona turētājs (SIR-H001)

13.2. Nepieciešamie papildu materiāli:

- Divas 20 ml Luer Lock šļirces, kas uzpildītas ar nejonu šķīdumu (5% glikoze/dekstroze vai ūdens injekcijām).
 - Nelietojiet fizioloģisko šķīdumu
 - Ja SIR-Spheres implantēšanai izmanto 5% dekstrozi/glikozi, diabēta pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas hiperglikēmija.
- Viena 20 ml Luer Lock šļirce, kas uzpildīta ar nejonu kontrastvielu
- Mikrokatetrs
 - Mikrokatetriem ir jābūt ar vismaz 0,53 mm (0,021 collas) iekšējo diametru un 45° uzgaļa konfigurāciju asinsvadiem ar 90° izejas sākumu.
- Sterils absorbējošs materiāls angiogrāfijas aprīkojuma aizsardzībai
- Spirta tamponi
- Knaibles vai hemostats
- Starojuma mērītājs
- Starojuma noplūdes komplekts

13.3. Implantēšanas procedūra

Aknu artērijas katetru ievieto apmācīts intervences radiologs, izmantojot rentģenoloģisku kontroli. Šī metode ļauj pilnībā kontrolēt precīzu katetra ievietošanas vietu un regulāri pārbaudīt katetra pozīciju visas implantēšanas procedūras laikā.

Ir būtiski, lai SIR-Spheres mikrosfēras nenonāktu citos orgānos, proti, aizkuņģa dziedzērī, kuņģī vai divpadsmitpirkstu zarnā. Ja pastāv iespēja, ka SIR-Spheres mikrosfēras ir iekļuvušas pa gastroduodenālo artēriju (GDA), implantēšanas procedūru nedrīkst turpināt. Var būt vēlams bloķēt šuntēšanas asinsvadus ar intraluminālu spoli vai citu līdzekli, lai novērstu SIR-Spheres mikrosfēru aizplūšanu uz nemērķa orgāniem.

Piezīme. Gandrīz visas ar SIR-Spheres mikrosfērām saistītās komplikācijas izraisa SIR-Spheres mikrosfēru nejauša nonākšana nelielos asinsvados, kas savienoti ar aizkuņģa dziedzērī, kuņģī vai divpadsmitpirkstu zarnu.

Procedūras laikā radiologam atkārtoti jāpārbauda katetra stāvoklis, lai nodrošinātu, ka tas paliek pareizajā vietā un ka nenotiek SIR-Spheres mikrosfēru atplūde uz citiem orgāniem. To veic, injicējot kontrastvielu caur SIR-Spheres ievades komplekta B līnijas portu SIR-Spheres mikrosfēru ievadīšanas laikā. Kontrastvielu nedrīkst ievadīt D līnijas portā.

SIR-Spheres mikrosfēras ir jāievada lēni, nepārsniedzot ātrumu 5 ml minūtē. Ātra ievadīšana var izraisīt augstākas koncentrācijas SIR-Spheres suspensiju, kas savukārt var izraisīt nosprostojumu mikrokatetrā vai atteci atpakaļ pa aknu artēriju un uz citiem orgāniem. Procedūras beigās katetrs tiek izņemts.

14. IZJAUKŠANA

- Kad infūzija ir pabeigta, noņemiet vāku no piegādes kārbas.
- Neatvienojiet pacienta katetru no caurulišu komplekta.
- Uzmanīgi izņemiet katetru no pacienta, kamēr katetrs joprojām ir pievienots piegādes komplektam. Noņemot katetru un rīkojoties ar to, ievērojiet piesardzību, jo tas var būt piesārņots ar radioaktivitāti. Satiniet katetru un ietiniet sterilā dvieļī.
- Atstājot visu piestiprinātu, iespieties adatas (hemostatu) aizsargātajā V veida flakonā un ievietojiet to (kopā ar visiem potenciāli piesārņotajiem procedūras piederumiem) paredzētajā radioaktīvo materiālu tvertnē.
- Radioaktīvie materiāli ir jāglabā saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas reglamentē radioaktīvo materiālu glabāšanu.

15. TĪRĪŠANA UN ATKRITUMU LIKVIDĒŠANA

- Pēc devas sagatavošanas un ievadīšanas apsekojiet aprīkojumu un cilvēkus, izmantojot atbilstošu radiācijas mērierīci, lai nodrošinātu jebkāda piesārņojuma ierobežošanu.
- Ja atkārtoti lietojamie piederumi (piemēram, šļirces aizsargs un piegādes kārbā) ir redzami netīri, notīriet virsmas, apsmidzinot ar tīrīšanas šķīdumu (0,5% nātrija hipohlorīta, NaOCl), līdz tās ir pilnībā mitras. Ļaujiet nostāvēties 1 minūti. Noslaukiet ar mitru drānu, līdz ir noņemti visi redzamie netīrumi.
- Lai dezinficētu, apsmidziniet visas virsmas ar 0,5% NaOCl šķīdumu no 15–20 cm (6–8 collu) attāluma, līdz tās ir pilnībā mitras. Ļaujiet nostāvēties vismaz 1 minūti. Pēc tam noslaukiet ar mitru drānu, lai noņemtu visus atlikumus.
- Atkārtoti lietojamo piederumu tīrīšanai neizmantojiet tīrīšanas līdzekļus uz spirta bāzes vai abrazīvus līdzekļus.
- Nemēģiniet sterilizēt atkārtoti lietojamus piederumus ar karstumu.
- Ar radioaktīvu materiālu piesārņotie materiāli ir jālikvidē saskaņā ar vietējiem noteikumiem, kas reglamentē radioaktīvo materiālu likvidēšanu.

16. STAROJUMA DROŠĪBA

Veicot implantēšanu un aprūpi pēc implantēšanas, jāievēro normatīvās un vietējās starojuma lietošanas vadlīnijas. Rīkojoties ar SIR-Spheres, vienmēr jābūt pieejamam pareizi kalibrētam radiācijas mērītājam, lai identificētu un kontrolētu iespējamus radioaktīvā piesārņojuma riskus.

Tālāk ir norādīta parauga izmērītā termoluminiscentējošās dozimetrijas (TLD) iedarbība uz personālu.

1. tabula. Iedarbības deva viena pacienta implantēšanas sagatavošanai (tehnologs)

	Torss mSv (mrem)	Acs lēca mSv (mrem)	Plaukstas mSv (mrem)
Virspusēja deva (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dzija deva (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Pieņemot, ka tiek izmantota 3 GBq ierīce un devas sagatavošanas laiks ir 30 minūtes. TLD tika nēsāti pie iegurnā, uz krekla atloka un uz darba pirksta.

2. tabula. Iedarbības deva viena pacienta implantēšanas procedūrai (ārsts)

	Torss mSv (mrem)	Acs lēca mSv (mrem)	Plaukstas mSv (mrem)
Virspusēja deva (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dziļa deva (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Pieņemot, ka pacienta vidējā deva ir aptuveni 2 GBq un devas injekcijas laiks ir 20 minūtes.

Iedarbības dati no pacientiem, kuriem implantēts vidēji 2,1 GBq, aptuveni 5-6 stundas pēc implantēšanas šādos attālumos no pacienta vēdera dobuma:

3. tabula. Iedarbība pēc implantēšanas

Attālums	Iedarbība
0,25 m	18,8 μ Sv/h
0,5 m	9,2 μ Sv/h
1,0 m	1,5 μ Sv/h
2,0 m	0,4 μ Sv/h
4,0 m	<0,1 μ Sv/h

17. SABRUKŠANAS KOREKCIJA

Itrija-90 fiziskais pussabrukšanas periods ir 64,1 stunda. Pacienta devas sagatavošanas laikā ir jāpielieto radioaktīvās sabrukšanas koeficienti, lai aprēķinātu esošās radioaktivitātes patieso vērtību.

4. tabula. SIR-Spheres mikrosfēru sabrukšanas faktori

Stundas	Sabrukšanas koeficients
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772
Uzmanību! Sākotnējās kalibrēšanas laiks ir jāpārvērš uz lietotāja vietējo laiku.	



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Šveice

SIMBOLU TABULA

SIMBOLS	SIMBOLA DEFINĪCIJA
	Ražotājs
	Ražošanas datums
	Skatīt lietošanas norādījumus
	Uzmanību!
	Derīguma termiņš
	Partijas vai sērijas kods
	Kataloga numurs
	Sērijas numurs
	Daudzums
	Sterilizēts, izmantojot starojumu
	Sterilizēts, izmantojot tvaiku
	Jonizējošs starojums
	Lietošanai tikai vienu reizi. Apzīmē medicīnisku ierīci, kas ir paredzēta lietošanai vienam pacientam vienas procedūras laikā.

SIMBOLS	SIMBOLA DEFINĪCIJA
	Nesterilizēt atkārtoti
	Izstrādājuma ražošanā nav izmantots dabiskā kaučuka latekss
	Nelietot, ja iepakojums ir bojāts
	Glabāt sausumā
	Temperatūras ierobežojums
	Uzmanību! Federālais likums (ASV) nosaka šīs ierīces pārdošanu tikai ārstiem vai licencētiem veselības aprūpes speciālistiem vai pēc to rīkojuma
	Importētājs
	Pilnvarotais pārstāvis Šveicē
	Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā
	CE marķējums + pilnvarotās iestādes identifikācijas numurs



„SIR-Spheres®“ mikrosferos (Itrio-90 mikrosferos) SIR-Y001

LITHUANIAN

1. APRAŠYMAS

„SIR-Spheres“ mikrosferas sudaro biologiškai suderinamos mikrosferos, kuriose yra itrio-90. Itrio-90 – tai didelės energijos grynios beta spinduliuotės izotopas, neturintis pirminės gama spinduliuotės. Maksimali beta dalelių energija yra 2,27 MeV, kurios vidurkis 0,93 MeV. Pusperiodis – 64,1 valandos. Maksimalus spinduliuotės intervalas audiniuose yra 11 mm, o vidurkis – 2,5 mm.

„SIR-Spheres“ mikrosferos yra implantuojamos į kepenų navikus, jas suleidžiant į kepenų arteriją naudojant kateterį. „SIR-Spheres“ mikrosferos kepenyse pasiskirsto nevienodai, pirmiausia dėl unikalių kepenų arterinės tėkmės fiziologinių savybių, audinių kraujagyslių tinklo navike ir nepažeistose kepenyse santykio bei naviko dydžio. Navike „SIR-Spheres“ mikrosferos dažnai pasiskirsto tankiau nei nepažeistose kepenyse. „SIR-Spheres“ mikrosferų tankis navike gali būti net 5–6 kartus didesnis nei nepažeistame kepenų audinyje. Apskritai 1 GBq itrio 90/kg prilygsta 49,67 Gy spinduliuotės dozei. Kai „SIR-Spheres“ mikrosferos implantuojamos į kepenis, jos nesimetabolizuoja ir nepasišalina, bet nuolat lieka kepenyse. Kiekvienas įtaisas skirtas naudoti vienam pacientui.

2. NUMATYTOJI PASKIRTIS

„SIR-Spheres“ Y-90 dervos mikrosferos yra skirtos implantuoti per kepenų arteriją į kepenų navikus.

3. NAUDOJIMO INDIKACIJOS

„SIR-Spheres“ Y-90 dervos mikroschemos skirtos nerezekuotinai hepatoceliulinei karcinomai (HCC) arba nerezekuotiniams pirminio kolorektalinio vėžio metastazavusiems kepenų navikams gydyti chemoterapijai atspariems arba jos netoleruojantiems pacientams.

4. KAIP TIEKIAMA

„SIR-Spheres“ mikrosferos yra tiekiamos flakone su vandeniu injekcijoms. Kiekviename flakone yra 3 GBq $Y_{90} \pm 10\%$ (kalibravimo metu) 5 kub. cm vandens injekcijoms. Kiekviename flakone yra 40–80 milijonų mikrosferų, kurių skersmuo yra 20–60 mikrometrų. Flakonas pristatomas mažiausiai 6,4 mm storio švininiame inde. Pakuotė sudaro užsandarintas „SIR-Spheres“ mikrosferų stiklinis flakonas švininiame inde ir pakuotės lapelis A tipo pakuotėje.

Konkretus paciento aktyvumas paruošiamas pagal 11 skyrių.

Flakoną ir jo turinį reikia laikyti kambario temperatūroje gabenimo talpyklėje (15–25 °C; 59–77 °F).

Kalibravimo data (radioaktyviam turiniui) ir galiojimo pabaigos data išspausdintos flakono etiketėje. „SIR-Spheres“ mikrosferų naudojimo laikas baigiasi praėjus 24 valandoms po kalibravimo.

5. PRIEDAI

Per dozės paruošimo ir implantavimo procedūrą gali būti naudojami šie priedai:

- Įvedimo rinkinys (SIR-D001)
- „V-Vial“ ir uždengta 21 G adata (SIR-V001)
- „V-Vial“ laikiklis (SIR-H001)
- Įvedimo dėžutė (SIR-B001)
- Švirkšto skydas (SIR-S001)

Šie priedai skirti naudotojui apsaugoti ruošiant dozę bei naudotojui ir pacientui apsaugoti per implantavimo procedūrą. 12–15 skyriuose pateikiamos papildomos atsargumo priemonės naudotojams, kad spinduliuotės poveikis būtų kuo mažesnis (ALARA).

6. KONTRAINDIKACIJOS

„SIR-Spheres“ mikrosferos kontraindikuotinos pacientams, kurie (iems):

- ankščiau buvo taikyta išorinė spindulinė kepenų terapija
- serga ascitu arba turi klinikinį kepenų nepakankamumą
- kepenų funkcijos tyrimai (LFT) žymiai nukrypę nuo normos
- bendras bilirubinas > 2,0 mg/dl ir (arba) albuminas < 3,0 g/dl
- ≥ 30 Gy sugeriamos spinduliuotės dozė plaučiams, kaip apsaikičiuta technecio-99m makroagreguoto albumino (^{99m}Tc MAA) tyrimu, aprašytu 10 skyriuje
- išankstinio vertinimo angiograma rodo galimus mikrosferų nusėdimo negydomuose organuose, pvz., skrandyje, kasoje ar žarnyne, kelius
- laukiasi

7. ĮSPĖJIMAI

- „SIR-Spheres“ mikrosferų įvedimas į negydomas struktūras
Netyčia įvedus „SIR-Spheres“ mikrosferas į ne kepenų struktūras, pvz., skrandį, dvylikapirštę žarną, tulžies pūslę arba kasa, galimas šių struktūrų pažeidimas spinduliuote, įskaitant (bet tuo neapsiribojant) ūmų pilvo skausmą, ūmų gastritą, ūmų cholecistitą, ūmų pankreatitą ir pepsinę opalę. Būtina naudoti angiografinį metodą, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos nebūtų įvestos į kitas nei kepenų struktūras.
- Radioembolizacijos sukelta kepenų liga (REILD)
Pernelyg didelės spinduliuotės poveikis nepažeistai kepenų parenchimai gali sukelti REILD. REILD rizika taip pat gali padidėti pacientams, sergantiems kepenų liga. Reikia apsvarstyti galimybę sumažinti paskirtą „SIR-Spheres“ mikrosferų aktyvumą esant toliau nurodytoms klinikinėms būklėms¹:
- Sumažėjęs kepenų funkcinis rezervas dėl steatozės, kepenų suriebinimo, hepatito arba cirozės
- Padidėjęs pradinis bilirubino lygis
- Ankstesnė kepenų rezekcija
- Ankstesnė į kepenis nukreipta terapija
- Išplėstinis ankstesnis gydymas sisteminėmis chemoterapija ir (arba) biologine terapija
- Spindulinis pneumonitas
Dideli implantuotos spinduliuotės lygiai ir (arba) pernelyg didelės nutekėjimas į plaučius gali sukelti spindulinį pneumonitą. Spinduliuotės dozė plaučiams turi būti apribota iki ≤ 30 Gy per vieną gydymo seansą, o bendra dozė turi būti ≤ 50 Gy.

• Kiti navikų tipai

„SIR-Spheres“ saugumas, veiksmingumas ir naudos / rizikos profilis gydančiam tam tikrų tipų navikus, kurie neatitinka naudojimo indikacijų, dar nenustatyti.

8. ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Šio įtaiso saugumas ir efektyvumas nėsčioms, žindančioms moterims ar vaikams nebuvo nustatytas.
- Iškart po „SIR-Spheres“ mikrosferų implantavimo reikia atlikti viršutinės pilvo sritys SPECT arba PET tyrimą. SPECT arba PET tyrimu bus nustatyta spinduliuotė, kurią sukelia itris-90, ir patvirtintas mikrosferų įvedimas į kepenis.
- Šis gaminy yra radioaktyvus. Šio įtaiso naudojimas yra reglamentuojamas, tad jį tvarkant reikia laikytis vietos taisyklių.
- Turi būti naudojami priimtini apsaugos nuo spinduliuotės metodai, skirti personalui apsaugoti, kai jie dirba su izotopu ir su pacientu.
- Po gydymo pacientams gali pasireikšti skrandžio problemų, tačiau protonų siurblio inhibitoriai (PPI) arba histamino H2 receptorių antagonistai (H-2 blokatoriai) gali būti naudojami likus dienai iki „SIR-Spheres“ mikrosferų implantavimo ir, jei reikia, gali būti naudojami toliau siekiant sumažinti skrandžio komplikacijų tikimybę.
- Pacientams iškart po „SIR-Spheres“ mikrosferų suleidimo gali pasireikšti pilvo skausmai ir gali prireikti skausmą mažinančių preparatų.
- Tiriant dermatologiškai su gyvūnais buvo nustatyta, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos gali sukelti nedidelį odos jautrumą.

9. NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Kai pacientas gydomas taikant tinkamą metodą, be perteklinės spinduliuotės kokiame nors organui, dažni nepageidaujami reiškiniai po „SIR-Spheres“ mikrosferų įvedimo yra karščiavimas, laikinas hemoglobino kiekio sumažėjimas, laikina trombocitopenija, lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos tyrimų rezultatų nukrypimas (nežymus aspartato aminotransferazės, šarminės fosfatazės, bilirubino kiekio padidėjimas), pilvo skausmai, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Galimi sunkūs nepageidaujami reiškiniai dėl didelės spinduliuotės

Ūmus pankreatitas: iš karto atsiranda stiprus pilvo skausmas. Patikrinkite pilvą SPECT arba PET tyrimu ir atlikite amilazės serume tyrimą.

Spindulinis pneumonitas: sukelia stiprų neproduktyvų kosulį. Patikrinkite rentgenu, ar nėra pneumonito požymių.

Ūmus gastritas: sukelia pilvo skausmą. Įprastais metodais patikrinkite skrandžio opų diagnozę.

Ūmus cholecistitas: sukelia stiprų viršutinės pilvo dalies skausmą, kuriam pašalinti gali prireikti cholecistektomijos. Patikrinkite tinkamais vizualizavimo tyrimais.

Radioembolizacijos sukelta kepenų liga (REILD):

REILD yra reta komplikacija, pasireiškianti po atrankinės vidinės spindulinės terapijos (SIRT). REILD būdinga daugybė aiškiai apibrėžtų laikinų, klinikinių, biocheminių ir histopatologinių rezultatų. Ji paprastai pasireiškia praėjus maždaug 4–8 savaitėms po SIRT ir kliniškai jai būdinga gelta bei ascitas, nesant naviko progresavimo ar tulžies latakų obstrukcijos.

Tipiškas REILD biocheminis vaizdas yra padidėjęs bilirubino kiekis (> 3 mg/dl) beveik visais atvejais, padidėjęs šarminės fosfatazės (ALP) ir gama-glutamilo transpeptidazės kiekis (GGT) daugeliu atvejų ir praktiškai nesant jokių transaminazių

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

(AST ir ALT) pokyčių. Jei atliekama kepenų biopsija, tipiškas histologinis vaizdas yra sinusoidinė obstrukcija, kuri gali būti panaši į venų okliuzinę ligą.

REILD gali pasireikšti ciroze nesergantiems ir sergantiems pacientams.

Profilaktinis gydymas metilprednizolonu ir ursodeoksicholio rūgštimi, pradedant SIRT dieną ir tęsiant du mėnesius, gali sumažinti REILD pasireiškimo dažnį.

Gydant REILD, taip pat galima apsvarstyti mažos molekulinės masės heparino naudojimą, tačiau kortikosteroidai ir heparinas gali būti naudingi tik tada, jei jie ligos eigoje pradunami vartoti labai anksti. Taip pat žr. 7 skyrių „Išpėjimai“.

10. PACIENTŲ ATRANKA IR TYRIMAS PRIEŠ GYDYMĄ

Pacientams, sergantiems nerezikuotina hepatoceliuline karcinoma (HCC) arba turintiems nerezikuotinių pirminio kolorektalinio vėžio metastazavusių kepenų navikų, atspariems chemoterapijai arba jos netoleruojantiems, gali būti svarstoma gydymo „SIR-Spheres“ galimybė. Galimybė saugiai atlikti naviko (-ų) rezekciją nustatoma peržiūrėjus atskiras paciento savybes, pavyzdžiui, atliekant daugiadisciplinę naviko patikrą (MDT). Laikoma, kad pacientai yra atsparūs chemoterapijai arba jos netoleruoja, bent po vieno vaisto ar biologinio preparato. Galima atrankinė vidinės spindulinės terapijos nauda kepenų ligų kontrolei pasiekama pacientams su tinkama kepenų kraujagyslių ir aplinkinių audinių anatomija, santykinai gera kepenų funkcija arba funkcinio kepenų rezervu, mažu nutekėjimu į plaučius ir atitinkamu paskirtu aktyvumu.

10.1 Paciento tyrimai prieš gydymą „SIR-Spheres“ mikrosferomis

Prieš gydymą atliekami toliau nurodyti tyrimai, siekiant įsitikinti, kad pacientas tinkamas gydyti „SIR-Spheres“ Y-90 dervos mikrosferomis, ir nustatyti atitinkamą „SIR-Spheres“ dozę, kurią reikia skirti:

- Kepenų angiogramą, kad būtų nustatyta kepenų arterijų anatomija
- ^{99m}Tc MAA tyrimas, kad būtų nustatytas procentinis nutekėjimas į plaučius ir būtų galima įvertinti spinduliuotės dozės poveikį plaučiams
- Biocheminiai kepenų funkcijos tyrimai
- KT, PET / KT arba MRT, kad būtų galima nustatyti ligos mastą, plaučių, naviko ir kepenų tūris dozimetrijos skaičiavimams atlikti

10.2 Intrahepatinio technecio MAA tyrimo atlikimo metodas

Norėdami įvertinti arterinę kepenų perfuziją ir radiofarmacinio žymeklio frakciją, kuri praeis per kepenis ir pateks į plaučius:

Į kepenų arteriją per kateterį suleiskite apie 150 MBq ^{99m}Tc MAA.

Naudokite didelio matymo lauko gama kamerą ir gaukite krūtinės ląstos bei pilvo vaizdus (su tuo pačiu gavimo laiku).

Nubrėžkite dominancią sritį (ROI) aplink visas kepenis ir visus plaučius ir gaukite bendrus plaučių ir kepenų skaičius.

10.3 Nutekėjimo į plaučius apskaičiavimo procedūra

Apskaičiuokite nutekėjimo į plaučius frakciją (L) naudodami šią formulę:

$$L = \left(\frac{\text{Plaučių skaičiai}}{\text{Kepenų skaičiai} + \text{plaučių skaičiai}} \right)$$

Lygtis 1

Siekiant optimizuoti rizikos ir naudos santykį pacientams, gaunantiems „SIR-Spheres“ mikrosferas, reikia apriboti spinduliuotės poveikį plaučiams iki ≤ 30 Gy. Numatomas spinduliuotės poveikis plaučiams apskaičiuojamas pagal šią formulę:

Aktyvumas, kuris gali pasiekti plaučius:

$$A_{\text{plaučiai}} = A_{\text{iš viso}} \times L$$

Lygtis 2

Kur:

$A_{\text{plaučiai}}$ = aktyvumas plaučiuose [GBq]
 $A_{\text{iš viso}}$ = bendras paskirtas aktyvumas [GBq]
 L = nutekėjimo į plaučius frakcija

Gaunama dozė plaučiams, atsižvelgiant į tai, kad tam tikras aktyvumo kiekis nuteka iš kepenų į plaučius:

$$D_{\text{plaučiai}} = \frac{49670 \times A_{\text{plaučiai}}}{M_{\text{plaučiai}}}$$

Lygtis 3

Kur:

$D_{\text{plaučiai}}$ = dozė plaučiui [Gy]
 $A_{\text{plaučiai}}$ = aktyvumas plaučiuose [GBq]
 $M_{\text{plaučiai}}$ = plaučio masė [g]

11. INDIVIDUALIOS DOZĖS SKAIČIAVIMAS

Galimi du priimtini paciento spinduliuotės dozės skaičiavimo metodai: kūno paviršiaus ploto (KPP) modelis ir padalijimo modelis.

11.1 Kūno paviršiaus ploto (KPP) metodas

Taikant KPP metodą, skiriama 10-90 aktyvumas pagal paciento dydį ir naviko dydį kepenyse. KPP metodą galima naudoti gydant vienos gydymo skilties tūrį bei visų kepenų tūrį.

Skilties gydymo metodas palyginti su visų kepenų gydymu „SIR-Spheres“ mikrosferomis yra pagrįstas matomų navikų buvimu prieš gydymą gautame KT arba MR vaizde. Jei kepenų navikai matomi tik vienoje skiltyje, „SIR-Spheres“ mikrosferos turi būti leidžiamos tik į tą skiltį, taip apsaugant priešingą skiltį nuo nereikalingos vidinės spinduliuotės.

Pirmiausia reikia nustatyti KPP, kuris apskaičiuojamas pagal šią lygtį:

$$KPP = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Lygtis 4

Kur:

KPP = kūno paviršiaus plotas
 H = aukštis metrais
 W = svoris kilogramais

11.1.1 Pagal KPP paskirto aktyvumo skaičiavimas, taikomas atliekant visų kepenų / dviejų skiltių gydymą

$$A_{\text{leid.}} = (KPP - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{navikas}}}{V_{\text{navikas}} + V_{\text{nepažeistos kepenys}}} \right)$$

Lygtis 5

Kur:

$A_{\text{leid.}}$ = implantuojamas „SIR-Spheres“ aktyvumas [GBq]
 V_{navikas} = naviko tūris
 $V_{\text{nepažeistos kepenys}}$ = audinio be naviko tūris gydymame tūryje

11.1.2 Pagal KPP paskirto aktyvumo skaičiavimas, taikomas atliekant skilties arba itin selektyvų gydymą

Pacientams, kuriems taikomas skilties arba segmentinis gydymas „SIR-Spheres“ mikrosferomis, skiriamas aktyvumas turi būti sumažintas pagal gydymo kepenų dalies dydį.

$$A_{\text{leid.}} = \left[KPP - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{navikas}}}{V_{\text{gyd.}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{gyd.}}}{V_{\text{kepenys}}} \right]$$

Lygtis 6

Kur:

$A_{\text{leid.}}$ = implantuojamas „SIR-Spheres“ aktyvumas [GBq]
 V_{navikas} = naviko tūris gydymame tūryje (t. y. skiltyje)
 $V_{\text{gyd.}}$ = audinio be naviko tūris gydymame tūryje (t. y. skiltyje)
 V_{kepenys} = bendras visų kepenų tūris, įskaitant naviką
 BSA = kūno paviršiaus plotas pagal 5 lygtį

11.2 Padalijimo modelis

Naudojant šį metodą, pasirenkamos saugios spinduliuotės dozės nepažeistoms kepenims ir plaučiams ir implantuojamas maksimalus aktyvumas, kuris neviršys šių ribinių verčių. Naviko gaunamai dozei viršutinė riba netaikoma.

Padalijimo modelį galima naudoti tik tada, kai naviko masė yra atskira sritis kepenyse. Šiam metodui reikia atlikti du matavimus:

1. Iš KT arba MR tyrimo nustatyti naviko ir nepažeistų perfuzuotų kepenų tūrį
2. Vizualizavimo tyrimu nustatyti ^{99m}Tc MAA aktyvumo proporcijas navike, nepažeistose perfuzuotose kepenyse ir plaučiuose.

Todėl norint apskaičiuoti implantuojamą mikrosferų aktyvumą, reikia:

- Nustatyti nepažeistų perfuzuotų kepenų ir naviko tūris ir kiekvieną tūrį paversti į masę²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- Naudodami ^{99m}Tc MAA tyrimą, nustatykite aktyvumą plaučiuose, navike ir perfuzuotose nepažeistose kepenyse
- Nustatykite aktyvumo navike ir nepažeistose kepenyse santykį (TNR), apskaičiuojamą kaip aktyvumas organo ar audinio masės vienetu, pagal šią lygtį:

$$TNR = \frac{A_{\text{navikas}}/M_{\text{navikas}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{Vidutiniai skaičiai arba aktyvumas navike}}{\text{Vidutiniai skaičiai arba aktyvumas perfuzuotose nepažeistose kepenyse}}$$

Lygtis 7

Kur:

A_{navikas} = aktyvumas navike
 M_{navikas} = naviko masė
 A_{PNL} = aktyvumas perfuzuotose nepažeistose kepenyse
 M_{PNL} = perfuzuotų nepažeistų kepenų masė

Norėdami apskaičiuoti bendrą implantuojamą aktyvumą, naudokite šias formules. Reikiamas aktyvumas turi būti apskaičiuojamas atsižvelgiant į dozes plaučiams ir nepažeistam audiniui kaip ribojančius veiksnius.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$A_{leid.} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{navikas} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Lygtis 8

Kur:

$A_{leid.}$ = implantuojamas „SIR-Spheres“ aktyvumas [GBq]
 D_{PNL} = vidutinė perfuzuotų nepažeistų kepenų sugerama dozė [Gy]
 $M_{navikas}$ = naviko masė [g]
 M_{PNL} = perfuzuotų nepažeistų kepenų masė [g]
 L = nutekėjimo į plaučius frakcija
 ir

$$D_{navikas} = TNR * D_{PNL}$$

Lygtis 9

Kur:

$D_{navikas}$ = pageidaujama naviko sugerama dozė [Gy]

12. DOZĖS PARUOŠIMO PROCEDŪRA

12.1 „Sirtex“ pateikiami priedai:

- „V-Vial“ ir uždengta 21 G adata (SIR-V001)
- „V-Vial“ laikiklis (SIR-H001)
- Švirkšto skydas (SIR-S001)

12.2 Reikalingi papildomi reikmenys:

- Sterilus vanduo injekcijoms
- Dvi 25 G pradūrimo adatos su filtrais
- 5 ml švirkštas
- Alkoholiu sudrėkinti tamponai
- Chirurginės žnyplės
- Dozės kalibratorius (jonų kamera)
- Spinduliuotės tyrimo matuoklis
- Spinduliuotės nutekėjimo rinkinys

12.3 Dozės paruošimo procedūra

- Išpakuokite „SIR-Spheres“ mikrosferas, palikdami stiklinį gabenimo flakoną jo šviniame inde, ir padėkite ant stalviršio.
- Chirurginėmis žnyplėmis nuimkite aliuminio sandariklio vidurį nuo sterilaus „v-vial“ ir nuvalykite pertvarą alkoholiu sudrėkintu tamponu.
- Įdėkite „V-Vial“ į „V-Vial“ laikiklį.
- Per „v-vial“ pertvarą kiškite trumpą 25 dydžio adatą su filtru, kol ji pradurs pertvarą ir atsiras skylutė.
- „SIR-Spheres“ mikrosferų gabenimo flakoną palikę šviniame inde, supurtykite, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos pasiskirstytų. Pasiskirstymas užtikrina tirpalo, skirto dozei paruošti, homogeniškumą.
- Atidarykite švininį indą ir chirurginėmis žnyplėmis išimkite gabenimo flakoną.
- Nustatykite bendrąjį „SIR-Spheres“ mikrosferų aktyvumą gabenimo flakone, naudodami dozės kalibratorių, tada gabenimo flakoną vėl įdėkite į švininį indą.
- Nustatykite reikiamą ištraukti tūrį, kad pacientas gautų numatytą konkretų aktyvumą.
- Nuimkite aliuminio sandariklio vidurį nuo „SIR-Spheres“ mikrosferų gabenimo flakono, nuvalykite pertvarą alkoholiu sudrėkintu tamponu.
- Per gabenimo flakono pertvarą įkiškite 25 dydžio adatą su filtru, kad atsiras skylutė, užtikrinanti, kad adata neliestų gabenimo flakono turinio.
- Naudokite ekranuotą švirkštą su 21 dydžio adata, bent 70 mm ilgio „SIR-Spheres“ mikrosferų gabenimo flakono pertvarai pradurti, ir greitai kelis kartus ištraukite pirmyn ir atgal, kad gerai sumaišytumėte „SIR-Spheres“ mikrosferas.
- Ištraukite iš anksto apskaičiuotą tūrį.

- Dar kartą dozės kalibratoriumi išmatavę aktyvumą gabenimo flakone, patikrinkite paciento dozę „V-Vial“ ir, jeigu reikia, pakoreguokite.
- Perkelkite konkretų paciento aktyvumą į pradurtą „V-Vial“, esantį „V-Vial“ laikiklyje.
- Išimkite pradūrimo adatą ir į angą tvirtai įstatykite juodą kaitlį.

Dabar konkretus paciento aktyvumas yra paruoštas perkelti į „SIR-Spheres“ mikrosferų implantavimo patalpą.

13. IMPLANTAVIMO PROCEDŪRA

Gdytojai prieš mėginami implantuoti šį įtaisą, turi perskaityti „Sirtex Medical Pty Ltd“ mokymų vadovą dėl „SIR-Spheres“ dervos mikrosferų įvedimo.

13.1 „Sirtex“ pateikiami priedai:

- Įvedimo rinkinys (SIR-D001)
- Įvedimo dėžutė (SIR-B001)
- „V-Vial“ (SIR-V001)
- „V-Vial“ laikiklis (SIR-H001)

13.2 Reikalingi papildomi reikmenys:

- Du 20 ml „Luer Lock“ švirkštai, užpildyti nejoniniu tirpalu (5 % gliukoze / dekstroze arba vandeniu injekcijoms).
 - Nenaudokite fiziologinio tirpalo
 - Jei „SIR-Spheres“ implantuoti naudojama 5 % dekstroze / gliukoze, diabetu sergančius pacientus reikia stebėti dėl hiperglikemijos
- Vienas 20 ml „Luer Lock“ švirkštas, užpildytas nejonine kontrastine medžiaga
- Mikrokateris
 - Mikrokateriai turi būti bent 0,53 mm (0,021 col.) vidinio skersmens ir 45° galiuko konfigūracijos kraujagyslėms su 90° išėjimo pradžia.
- Sterili sugerianti medžiaga, skirta angiografiniam rinkiniui apsaugoti
- Alkoholiu sudrėkinti tamponai
- Chirurginės žnyplės arba hemostatas
- Spinduliuotės tyrimo matuoklis
- Spinduliuotės nutekėjimo rinkinys

13.3 Implantavimo procedūra

Kepenų arterijos kateteris išmokyto intervencijas atliekančio radiologo įvedamas per šlaunies arteriją stebint rentgeno vaizdą. Šiuo metodu galima visiškai tiksliai kontroliuoti, kur įvedamas kateteris, ir jis leidžia patikrinti kateterio padėtį implantavimo procedūros metu.

Svarbu, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos nepatektų į kitus organus, ypač į kasą, skrandį ar dvilykapišnę žarną. Jeigu yra bet kokia tikimybė, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos pateks į skrandžio ir dvilykapišnę žarnos arteriją (GDA), tuomet implantavimą reikėtų nutraukti. Galbūt reikėtų užkimšti šuntavimo kraujagyslės intraluminaline spirale ar kita medžiaga, kad „SIR-Spheres“ mikrosferos nepatektų į negydomus organus.

Pastaba. Iš esmės visos „SIR-Spheres“ mikrosferų komplikacijos atsiranda dėl jų netyčinio patekimo į mažas kraujagysles, einančias į kasą, skrandį ar dvilykapišnę žarną.

Radiologas turi nuolat procedūros metu tikrinti kateterio padėtį, kad užtikrintų tinkamą jo padėtį ir kad nebūtų „SIR-Spheres“ mikrosferų atgalinio srauto į kitus organus. Tai atliekama įvedant „SIR-Spheres“ mikrosferas, per „SIR-Spheres“ įvedimo rinkinio B linijos jungtį suleidus kontrastinės medžiagos. Kontrastinės medžiagos negalima leisti per D linijos jungtį.

„SIR-Spheres“ mikrosferos turi būti įvedamos lėtai, ne didesniu nei 5 ml per minutę greičiu. Įvedant greitai, gali būti įvedama labiau koncentruota „SIR-Spheres“ suspensija, dėl ko gali užsikimšti mikrokateris arba susidaryti atgalinis srautas

kepenų arterija ir į kitus organus. Procedūros pabaigoje kateteris išimamas.

14. IŠARDYMAS

- Baigę infuzuoti, nuimkite dangtelį nuo įvedimo dėžutės.
- Neatjunkite paciento kateterio nuo vamzdelių rinkinio.
- Atsargiai ištraukite kateterį iš paciento, kol jis tebėra prijungtas prie įvedimo rinkinio. Ištraukdami ir tvarkydami kateterį, būkite atsargūs, nes jis gali būti užterštas radioaktyviosiomis medžiagomis. Suvyniokite kateterį ir įvyniokite į sterilų rankšluostį.
- Palikę visus elementus prijungtus, įspauskite adatas (hemostatus) į ekranuotąjį „V-Vial“ ir įdėkite jį (kartu su visais galimais užterštais per procedūrą naudotais priedais) į specialų indą, skirtą radioaktyviosioms medžiagoms.
- Radioaktyviosios medžiagos turi būti laikomos pagal vietines taisykles, reglamentuojančias radioaktyviųjų medžiagų laikymą.

15. VALYMAS IR ATLIEKŲ ŠALINIMAS

- Po dozės paruošimo ir įvedimo patikrinkite įrangą ir žmones naudodami atitinkamą spinduliuotės tyrimo matuoklį, kad būtumėte tikri, jog užterštumas yra pašalintas.
- Jei daugkartiniai priedai (pvz., švirkšto skydas arba įvedimo dėžutė) pastebimai nešvarūs, nuvalykite paviršius užpurkšdami valymo tirpalo (0,5 % natrio hipochlorito, NaOCl), kol jie visiškai sušlaps. Palaikykite 1 minutę. Nuvalykite minkšta šluoste, kol visi matomi nešvarumai bus pašalinti.
- Norėdami dezinfekuoti, ant visų paviršių užpurškite 0,5 % NaOCl tirpalo purkšdami 15–20 cm (6–8 col.) Atstumu, kol jie visiškai sušlaps. Palikite bent 1 minutę. Tada nuvalykite minkšta šluoste, kad pašalintumėte likusius nešvarumus.
- Valydami daugkartinius priedus, nenaudokite alkoholio pagrindo valiklių arba abrazyvinių medžiagų.
- Daugkartiųjų priedų nebandykite sterilizuoti karščiu.
- Medžiagas, užterštas radioaktyviosiomis medžiagomis, reikia šalinti pagal vietines taisykles, reglamentuojančias radioaktyviųjų medžiagų šalinimą.

16. SPINDULIUOTĖS SAUGA

Dėl implantavimo ir poimplantacinės priežiūros reikia laikytis reguliavimo ir vietinių spinduliuotės naudojimo rekomendacijų. Tvarkant „SIR-Spheres“ turi būti visada pasiekiamas tinkamai sukalibruotas spinduliuotės tyrimo matuoklis, kad būtų galima identifikuoti ir kontroliuoti galimo užteršimo radioaktyviosiomis medžiagomis riziką.

Toliau pateikiami išmatuoti termoluminescencinės dozimetrijos (TLD) poveikio personalui pavyzdžiai.

1 lentelė. Dozės poveikis vienam pacientui ruošiant implantus (technologas)

	Liemuo mSv (mrem)	Akies lęšiukai mSv (mrem)	Rankos mSv (mrem)
Paviršinė dozė (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Giluminė dozė (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Darant prielaidą, kad tvarkomas 3 GBq įtaisas, o dozės paruošimo trukmė yra 30 minučių. TLD buvo dedami šalia dubens, ant marškinių atlapo ir ant darbinio piršto.

2 lentelė. Dozės poveikis vienam pacientui per implantavimo procedūrą (gydytojas)

	Liemuo mSv (mrem)	Akies lęšiškai mSv (mrem)	Rankos mSv (mrem)
Paviršinė dozė (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Giluminė dozė (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Darant prielaidą, kad vidutinė dozė pacientui yra maždaug 2 GBq, o dozės suleidimo trukmė – 20 minučių.

Duomenys apie poveikį pacientams, kuriems implantuotas vidutiniškai 2,1 GBq įtaisas, maždaug per 5-6 valandas po implantavimo esant toliau nurodytiems atstumams nuo paciento pilvo:

3 lentelė. Poveikis po implantavimo

Atstumas	Poveikis
0,25 m	18,8 μ Sv/h
0,5 m	9,2 μ Sv/h
1,0 m	1,5 μ Sv/h
2,0 m	0,4 μ Sv/h
4,0 m	< 0,1 μ Sv/h

17. SKILIMO KOREKCIJA

Fizinis įtrio-90 pusperiodis yra 64,1 val. Ruošiant paciento dozę, turi būti taikomi radioaktyvaus skilimo faktoriai, kad būtų galima apskaičiuoti tikrąją esamo radioaktyvumo vertę.

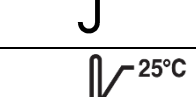
4 lentelė. „SIR-Spheres“ mikrosferų skilimo faktoriai

Valandos	Skilimo faktorius
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772
Dėmesio! Pradinio kalibravimo laiką reikia pakeisti į naudotojo vietos laiką.	

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Šveicarija

SIMBOLIŲ LENTELĖ	
SIMBOLIS	SIMBOLIŲ APIBRĖŽIMAI
	Gamintojas
	Pagaminimo data
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Dėmesio!
	Sunaudoti iki data
	Partijos kodas
	Katalogo numeris
	Serijos numeris
	Kiekis
	Steriluota spinduliuote
	Steriluota garais
	Jonizuojanti spinduliuotė
	Tik vienkartinio naudojimo. Nurodo medicinos prietaisą, kuris skirtas naudoti vienam pacientui vienos procedūros metu.

SIMBOLIS	SIMBOLIŲ APIBRĖŽIMAI
	Nesterilizuoti pakartotinai
	Gaminys yra pagamintas be natūralios gumos latekso
	Nenaudoti, jeigu pakuotė pažeista
	Laikyti sausi
	Temperatūros ribos
	Dėmesio! Federaliniai įstatymai (JAV) leidžia šį įtaisą parduoti tik gydytojui ar licencijuotam sveikatos priežiūros specialistui arba jam užsakius
	Importuotojas
	Įgaliotasis atstovas Šveicarijoje
	Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje
	CE ženklas + notifikuotosios įstaigos identifikacinis numeris



Mikrosferi SIR-Spheres® (Mikrosferi tal-Itriju-90) SIR-Y001

MALTESE

1. DESKRIZZJONI

Il-mikrosferi SIR-Spheres jikkonsistu f'mikrosferi bijokompatibbli li fihom l-ittriju-90. L-ittriju-90 huwa isotopu pur li jemet l-partikoli beta b'enerġija għolja mingħajr emissjoni primarja ta' raġġi gamma. L-enerġija massima tal-partikoli beta hija 2.27 MeV b'medja ta' 0.93 MeV. Il-half-life hija ta' 64.1 sigħat. Il-firxa massima tal-emissjonijiet fit-tessut hija ta' 11 mm b'medja ta' 2.5 mm.

Il-mikrosferi SIR-Spheres jiġu impjantati fit-tumuri fil-fwied permezz ta' injezzjoni fl-arterja tal-fwied bl-użu ta' kateter. Il-mikrosferi SIR-Spheres jitqassmu fil-fwied b'mod li mhuwiex uniformi, primarjament minhabba l-karatteristiċi fiżjoloġiċi uniċi tal-fluss arterjali fil-fwied, il-proporzjon tat-tumur mal-fwied normali tal-vaskularità tat-tessut, u d-daqs tat-tumur. It-tumur normalment ikollu densità oġġla mill-fwied normali għal kull unità mqassma ta' mikrosferi SIR-Spheres. Id-densità tal-mikrosferi SIR-Spheres fit-tumur tista' tkun sa bejn 5 u 6 darbiet oġġla mit-tessut normali tal-fwied. B'mod ġenerali, 1 GBq ta' ittriju-90/kg ta' tessut jipprovdi doża ta' 49.67 Gy ta' radjazzjoni. Ladarba l-mikrosferi SIR-Spheres ikunu impjantati fil-fwied, dawn ma jiġux metabolizzati jew eliminati, u jibqgħu fil-fwied b'mod permanenti. Kull apparat qiegħed biex jintuza f'pazjent wieħed.

2. UŻU INTENZJONAT

Il-mikrosferi SIR-Spheres tar-reżina Y-90 huma intenzjonati li jiġu impjantati f'tumuri tal-fwied permezz tal-arterja tal-fwied.

3. INDIKAZZJONIJIET GĦALL-UŻU

Il-mikrosferi SIR-Spheres tar-reżina Y-90 huma indikati għat-trattament ta' karcinoma epatoċellulari li ma tistax tinqata' (HCC, *unresectable hepato-cellular carcinoma*) jew tumuri metastatiċi tal-fwied li ma jistgħux jinqatgħu minn kanċer koloretali primarju f'pazjenti b'refrazzjoni jew intolleranza għall-kimoterapija.

4. KIF JIĠI FORNUT

Il-mikrosferi SIR-Spheres huma pprovduti f'kunjett bl-ilma għall-injezzjoni. Kull kunjett fih 3 GBq ta' Y⁹⁰ ± 10% (fil-mument tal-kalibrizzjoni) f'total ta' 5 cc ilma għall-injezzjoni. Kull kunjett fih 40 – 80 miljun mikrosfera b'dijametru ta' bejn 20 u 60 mikrometru. Il-kunjett jiġi kkunsinnat f'borma taċ-ċomb bi ħxuna ta' mill-inqas 6.4 mm. Il-pakkett jikkonsisti f'kunjett tal-ħġieġ bil-mikrosferi SIR-Spheres issiġġillat bi krump f'borma taċ-ċomb, u fuljett ta' tagħrif fil-pakkett tat-Tip A.

L-attivitajiet speċifiċi għall-pazjent jithejjew skont *Sezzjoni 11*.

Il-kunjett u l-kontenut tiegħu għandhom jinħażnu fil-kontenitur għall-garr tiegħu fit-temperatura tal-kamra (15-25 °C; 59-77 °F).

Id-data tal-kalibrizzjoni (għall-kontenut radjuattiv) u l-informazzjoni dwar l-iskadenza huma stampati fuq it-tikketta tal-kunjett. Il-hajja utli tal-mikrosferi SIR-Spheres tispicċa 24 siegħa wara l-hin tal-kalibrizzjoni.

5. AĊĊESSORIJI

L-aċċessorji li jistgħu jintużaw għat-thejija tad-doża u l-proċedura tal-impjant jinkludu:

- Is-Sett tal-Forniment (SIR-D001)
- Kunjett bil-qiegħ forma ta' V u labra 21 G bl-ghatu (SIR-V001)
- Tagħmir li jzomm il-kunjett bil-qiegħ forma ta' V (SIR-H001)
- Kaxxa tal-Forniment (SIR-B001)
- Tarka tas-Siringa (SIR-S001)

Dawn l-aċċessorji huma ddisinjati biex jiproteġu lill-utent waqt il-preparazzjoni tad-doża kif ukoll lill-utent u lill-pazjent waqt il-proċedura tal-impjantazzjoni. *Sezzjonijiet 12-15* jipprovdu prekawzzjonijiet addizzjonali dwar is-sigurtà għall-utenti sabiex jiġi żgurat li l-esponiment għar-radjazzjoni jinżamm fl-aktar ammont baxx li jista' jinkiseb raġonevolment (ALARA, *as low as reasonably achievable*).

6. KONTRAIKAZZJONIJIET

Il-mikrosferi SIR-Spheres huma kontraindikati f'pazjenti li:

- ġieli kellhom terapija bir-radjazzjoni ta' raġġi esterni lejn il-fwied fil-passat
- għandhom axsite jew insuffiċjenza klinika tal-fwied
- għandhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs, *liver function tests*) b'riżultati anormali ħafna
- għandhom bilirubina totali > 2.0 mg/dL u/jew albumina < 3.0 g/dL
- għandhom doża ta' radjazzjoni lejn il-pulmun assorbita ta' ≥ 30 Gy, kif stmata mill-istudju tal-albumina makroaggregata Technetium-99m (^{99m}Tc MAA) deskritt f'*Sezzjoni 10*
- anġjogramma ta' qabel l-evalwazzjoni li turi mogħdijiet potenzjali għad-depożitu tal-mikrosferi f'organi li mhuwiex fil-mira bħall-istonku, il-firxa, jew il-musrana
- huma tqal

7. TWISSIJIJET

- **Forniment ta' mikrosferi SIR-Spheres mhux fil-mira**
Il-forniment bi żball ta' mikrosferi SIR-Spheres lil strutturi barra mill-fwied bħall-istonku, id-duwoden, il-marrara, jew il-firxa jista' jirriżulta fi ħsara mir-radjazzjoni għal dawn l-istrutturi, inkluż iżda mhux limitata għal uġiġh addominali akut, gastrite akuta, koleċistite akuta, pankreatite akuta, u ulċerazzjoni peptika. Għandha tintuża teknika anġjografika biex jiġi evitat il-forniment mhux fil-mira ta' mikrosferi SIR-Spheres lil kwalunkwe struttura barra mill-fwied.
- **Marda tal-Fwied Ikkawżata minn Radjuembolizzazzjoni (REILD, Radioembolization Induced Liver Disease)**
Il-forniment ta' radjazzjoni eċċessiva fil-parenkima normali tal-fwied jista' jirriżulta f'REILD. Ir-riskju ta' REILD jista' jkun ukoll akbar f'pazjenti b'mard tal-fwied li kien hemm minn qabel. Għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tal-attività preskritta tal-mikrosferi SIR-Spheres fl-ambjenti kliniċi li ġejjin¹:
 - Riżerva funzjonali mnaqsa tal-fwied minhabba steatożi, steatoepatite, epatite jew ċirrozi
 - Żieda fil-livell ta' bilirubina fil-linja bażi
 - Qtugħ preċedenti tal-fwied
 - Terapija preċedenti mmirata lejn il-fwied
 - Trattament preċedenti estensiv b'kimoterapija sistemika u/jew terapija bijoloġiċi

• Pulmonite mir-Radjazzjoni

Livelli għoljin ta' radjazzjoni impjantata u/jew tahlit eċċessiva ta' demm bl-ossigenu u mingħajr ossigenu fil-pulmun jistgħu jirriżultaw f'pulmonite mir-radjazzjoni. Id-doża ta' radjazzjoni lejn il-pulmun trid tkun limitata għal ≤ 30 Gy għal sessjoni waħda ta' trattament u għal doża kumulattiva ta' ≤ 50 Gy.

• Tipi Ohra ta' Tumur

Is-sigurtà, il-prestazzjoni, u l-profil tal-benefiċċju u r-riskju SIR-Spheres fit-trattament ta' tipi partikolari ta' tumuri barra mill-indikazzjonijiet għall-użu għadu jrid jiġi stabbilit.

8. PREKAWZZJONIJIET

- Is-sigurtà u l-effettività ta' dan l-apparat fin-nisa tqal, fl-ommijiet li qed ireddgħu u fit-tfal ma gewx stabbiliti.
- Għandha ssir SPECT jew PET scan tal-parti ta' fuq tal-addome immedjatament wara l-impjantazzjoni tal-mikrosferi SIR-Spheres. L-SPECT jew PET scan se ssib ir-radjazzjoni mill-ittriju-90 biex tikkonferma t-tqegħid tal-mikrosferi fil-fwied.
- Dan il-prodott huwa radjuattiv. L-użu ta' dan l-apparat huwa regolat, u jridu jiġu segwiti r-regolamenti lokali meta jkun qed jiġi mmanigġjat dan l-apparat.
- Għandhom jintużaw tekniki aċċettati ta' protezzjoni mir-radjazzjoni biex jiproteġu lill-persunal meta jkun qed jimmaniġġja kemm l-isotopu kif ukoll lill-pazjent.
- Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw problemi gastrici wara t-trattament, imma jistgħu jintużaw inibituri tal-pompa tal-protoni (PPI, *proton pump inhibitors*) jew antagonisti tar-riċettur tal-istamina H2 (sustanzi li jimblokkaw H-2) fil-ġumata ta' qabel l-impjantazzjoni tal-mikrosferi SIR-Spheres u jistgħu jikkomplew kif meħtieġ biex jitnaqqsu l-kumplikazzjonijiet gastrici.
- Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw uġiġh addominali immedjatament wara l-forniment tal-mikrosferi SIR-Spheres u jista' jkun meħtieġ l-użu ta' sustanzi li jtaffu l-uġiġh.
- Il-mikrosferi SIR-Spheres urew potenzjal ta' sensitizzazzjoni ħafifa meta ġew ittestjati fuq il-ġilda f'animali mudell.

9. AVVENIMENTI AVVERSI

Meta l-pazjent jiġi ttrattat b'teknika xierqa, mingħajr radjazzjoni eċċessiva lejn kwalunkwe organu, l-avvenimenti avversi komuni wara li jirċievi l-mikrosferi SIR-Spheres huma deni, tnaqqis temporanju fl-emoglobina, trombocitopenija temporanja, anormalità minn żghira sa moderata tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żieda żghira fl-aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, u bilirubina), uġiġh addominali, dardir, rimettar, u dijarea.

Avvenimenti Avversi Serji Potenzjali Minhabba Radjazzjoni Għolja

Pankreatite Akuta: tikkawża wġiġh addominali sever immedjat. Ivvverifika permezz ta' SPECT jew PET tal-addome u ttestja għall-amylase f-serum.

Pulmonite mir-Radjazzjoni: tikkawża sogħla mhux produttiva eċċessiva. Ivvverifika permezz ta' evidenza b'X-ray ta' pulmonite.

Gastrite Akuta: tikkawża wġiġh addominali. Ivvverifika permezz ta' metodi standard għad-dijanjożi ta' ulċerazzjoni fl-istonku.

Koleċistite Akuta: tikkawża wġiġh sinifikanti fil-parti ta' fuq tal-addome u tista' teħtieġ koleċistektomija biex tghaddi. Ivvverifika permezz ta' studji xierqa tal-immaġni.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Marda tal-Fwied Ikkawżata minn

Radjuembolizzazzjoni (REILD): REILD hija kumplikazzjoni rari wara Terapija b'Radjazzjoni Interna Selettiva (SIRT, *Selective Internal Radiation Therapy*). REILD hija kkaratterizzata minn sett definit sew ta' sejbiet temporali, kliniċi, bijokimiki u istopatoloġiċi. Tipikament timmanifesta bejn wieħed u ieħor minn 4 sa 8 ġimgħat wara SIRT u hija kkaratterizzata klinikament minn suffeġra u axxite fin-nuqqas ta' progressjoni tat-tumur jew ostruzzjoni tal-kanal tal-bili.

Il-profil bijokimiku tipiku ta' REILD huwa żieda fil-bilirubina (> 3 mg/dL) fi kważi l-każijiet kollha, żieda fl-alkaline phosphatase (ALP) u fil-gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, flimkien ma' praktikament l-ebda bidla fit-transaminases (AST u ALT). Jekk issir bijopsija tal-fwied, id-dehra istoloġika tipika hija ta' ostruzzjoni sinusojdali li tista' tkun tixbah il-marda venookklussiva.

REILD tista' sseħħ kemm f'pazjenti biċ-ċirrozi kif ukoll f'pazjenti mingħajr ċirrozi.

Trattament profilattiku b'methylprednisolone u ursodeoxycholic acid mill-jum tas-SIRT li jibqa' jingħata għal xahrejn jista' jnaqqas l-inkidenza ta' REILD.

Fit-trattament ta' REILD, tista' tiġi kkunsidrata wkoll eparina ta' piż molekulari baxx, iżda kemm il-kortikosteroidi kif ukoll l-eparina jistgħu jkunu utli biss jekk jinbdeu kmieni haġna fil-proċess tal-marda. Ara wkoll *Sezzjoni 7 Twissijiet*.

10. GHAŻLA TAL-PAZJENTI U TESTIJET TA' QABEL IT-TRATTAMENT

Pazjenti b'karċinoma epatoċellulari li ma tistax tinqata' (HCC) jew tumuri metastatiċi tal-fwied li ma jistgħux jinqatgħu minn kanċer koloretali primarju li għandhom refrazzjoni jew intolleranza għall-kimoterapija jistgħu jittqiesu għat-trattament b'SIR-Spheres. Il-kapaċità li t-tumur(i) jinqata' jinqatgħu b'mod sigur tiġi ddeterminata minn nieżami tal-karatteristiċi individwali tal-pazjent, pereżempju waqt bord multidixiplinarju tat-tumuri (MDT, *multi-disciplinary tumor board*). Il-pazjenti jittqies li għandhom refrazzjoni jew intolleranza għall-kimoterapija wara mill-inqas mediċina jew prodott mediċinali bijoloġika wieħed/waħda. Il-benefiċċju potenzjali ta' terapija b'radjazzjoni interna selettiva għall-kontroll tal-mard fil-fwied jiġi realizzat f'pazjenti b'anatomija vaskulari xierqa tal-fwied u tat-tessut tal-madwar, funzjoni tal-fwied relattivament tajba jew riżerva funzjonali tal-fwied, taħlit baxx ta' demm bl-ossigenu u mingħajr ossigenu fil-pulmun, u preskrizzjoni ta' attività xierqa.

10.1 Testijiet tal-Pazjent Qabel it-Trattament b'Mikrosferi SIR-Spheres

It-testijiet li ġejjin isiru qabel it-trattament biex jiġi żgurat li l-pazjent huwa adattat għat-trattament bil-mikrosferi SIR-Spheres tar-reżina Y-90 u tiġi ddetermina d-doża xierqa ta' SIR-Spheres li għandha tiġi ordnata:

- Anġjogramma tal-fwied biex tiġi stabbilita l-anatomija arterjali tal-fwied
- ^{99m}Tc MAA Scan biex jiġi ddeterminat il-perċentwal ta' taħlit ta' demm bl-ossigenu u mingħajr ossigenu fil-pulmun biex jiġi evalwat l-esponiment tad-doża ta' radjazzjoni lejn il-pulmun
- Testijiet bijokimiki tal-funzjoni tal-fwied
- CT, PET/CT, jew MRI biex jiġi ddeterminat l-estent tal-marda, il-volumi tal-pulmun, tat-tumur u tal-fwied għall-kalkoli tad-dożimetrija

10.2 Teknika għat-Twettiq ta' Technetium MAA Scan Intraepatika

Biex jiġu evalwati l-perfużjoni arterjali tal-fwied u l-frazzjoni tat-tracer radjofarmaceutiku li se jgħaddi mill-fwied u jiġi ddepożitat fil-pulmun:

Injetta madwar 150 MBq ta' ^{99m}Tc MAA fl-arterja tal-fwied permezz ta' kateter.

Uża kamera FOV gamma kbira u iġbed immaġni tat-toraċi u l-addome (fl-istess hin).

Piñi Reġjun ta' Interess (ROI, *Region of Interest*) madwar il-fwied kollu u l-pulmun kollu u ikseb l-għadd totali għall-pulmun u l-fwied.

10.3 Proċedura tal-Kalkolu tat-Taħlit ta' Demm bl-Ossigenu u Mingħajr Ossigenu fil-Pulmun

Ikkalkula l-frazzjoni tat-taħlit tad-demm bl-ossigenu u mingħajr ossigenu fil-pulmun (L) bil-formula li ġejja:

$$L = \left(\frac{\text{Għadd tal-Pulmun}}{\text{Għadd tal-Fwied} + \text{Għadd tal-Pulmun}} \right)$$

Ekwazzjoni 1

Sabiex jiġi ottimizzat ir-riskju kontra l-benefiċċju għall-pazjenti li jirċievu mikrosferi SIR-Spheres, huwa meħtieġ li l-esponiment għar-radjazzjoni lejn il-pulmun jiġi limitat għal ≤ 30 Gy. Il-kalkolu tal-esponiment smat għar-radjazzjoni lejn il-pulmun isir bil-formula li ġejja:

Attività li potenzjalment tista' tilhaq il-pulmun:

$$A_{\text{pulmun}} = A_{\text{totali}} \times L$$

Ekwazzjoni 2

Fejn:

- A_{pulmun} = attività fil-pulmun [GBq]
 A_{totali} = attività preskritta totali [GBq]
 L = frazzjoni tat-taħlit tad-demm bl-ossigenu u mingħajr ossigenu fil-pulmun

Id-doża tal-pulmun li tirriżulta, peress li ammont partikolari ta' attività tiġi ddevjata mill-fwied għall-pulmun:

$$D_{\text{pulmun}} = \frac{49670 \times A_{\text{pulmun}}}{M_{\text{pulmun}}}$$

Ekwazzjoni 3

Fejn:

- D_{pulmun} = doża tal-pulmun [Gy]
 A_{pulmun} = attività fil-pulmun [GBq]
 M_{pulmun} = massa tal-pulmun [g]

11. KALKOLU TA' DOŻA INDIVIDWALI

Hemm żewġ metodi aċċettati għall-kalkolu tad-doża tar-radjazzjoni tal-pazjent, li huma l-mudell tal-Erja tas-Superfiċje tal-Gisem (BSA, *body surface area*) u l-mudell tal-partizzjoni.

11.1 Il-Mudell tal-Erja tas-Superfiċje tal-Gisem (BSA)

Il-metodu tal-BSA jvarja l-attività tal-ittri-90 skont id-daqs tal-pazjent u d-daqs tat-tumur fil-fwied.

Il-metodu tal-BSA jista' jintuża fit-trattament tal-volum ta' lobu wieħed ittrattat, kif ukoll dak tal-fwied kollu.

L-approċċ ta' trattament ta' lobi kontra trattament tal-fwied shif b'mikrosferi SIR-Spheres huwa bbażat fuq il-preżenza ta' tumuri viżibbli fl-immaġni CT jew MR ta' qabel it-trattament. Jekk it-tumuri tal-fwied huma viżibbli biss f'lobu wieħed, il-mikrosferi SIR-Spheres għandhom jiġu forniti lil dak il-lobu biss, u b'hekk tiġi evitata radjazzjoni interna bla bżonn lejn il-lobu kontralaterali.

L-ewwel trid tiġi ddeterminata l-BSA u din tiġi kkalkulata bl-ekwazzjoni li ġejja:

$$BSA = 0.20247 \times H^{0.725} \times W^{0.425}$$

Ekwazzjoni 4

Fejn:

- BSA = Erja tas-Superfiċje tal-Gisem
 H = tul f'metri
 W = piż f'kilogrammi

11.1.1 Kalkolu tal-attività preskritta mill-BSA għal trattament tal-fwied kollu / bilobari

$$A_{\text{Forniment}} = (BSA - 0.2) + \left(\frac{V_{\text{Tumur}}}{V_{\text{Tumur}} + V_{\text{fwied normali}}} \right)$$

Ekwazzjoni 5

Fejn:

- $A_{\text{Forniment}}$ = attività ta' SIR-Spheres għall-impjantazzjoni [GBq]
 V_{Tumur} = volum tat-tumur
 $V_{\text{fwied normali}}$ = volum ta' tessut mhux tat-tumur fil-volum ittrattat

11.1.2 Kalkolu tal-attività preskritta mill-BSA għal trattament ta' lobu jew trattament selettiv haġna

F'pazjenti li jirċievu trattament ta' lobu jew trattament segmentali b'mikrosferi SIR-Spheres, l-attività preskritta trid titnaqqas skont id-daqs tal-porzjon tal-fwied li jkun qed jiġi trtrattat.

$$A_{\text{Forniment}} = \left[BSA - 0.2 + \left(\frac{V_{\text{Tumur}}}{V_{\text{Trattar}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Trattar}}}{V_{\text{Fwied}}} \right]$$

Ekwazzjoni 6

Fejn:

- $A_{\text{Forniment}}$ = attività ta' SIR-Spheres li għandha tiġi impiantata [GBq]
 V_{Tumur} = volum tat-tumur fil-volum ittrattat (jiġifieri, il-lobu)
 V_{Trattar} = volum ta' tessut mhux tat-tumur fil-volum ittrattat (jiġifieri, il-lobu)
 V_{Fwied} = volum totali tal-fwied shif, inkluż it-tumur
 BSA = erja tas-superfiċje tal-gisem skont Ekwazzjoni 5

11.2 Il-Mudell tal-Partizzjoni

Dan il-metodu jinvolti l-għażla ta' dozi siguri ta' radjazzjoni lejn il-fwied u l-pulmun normali u l-impjantazzjoni tal-attività massima li ma taqbiż dawn il-limiti. M'hemm l-ebda limitu massimu għad-doża li jirċievi t-tumur.

Il-mudell tal-partizzjoni għandu jintuża fejn il-massa tat-tumur tkun żona diskreta fil-fwied. It-teknika teħtieġ li jsiru żewġ tipi ta' kejl:

1. Il-kejl tal-volum tat-tumur u tal-fwied perfuż normali ddeterminat minn CT jew MR scan
2. Il-kejl tal-proporzjonijiet tal-attività ta' ^{99m}Tc MAA li tiġi ddepożitata fit-tumur, fil-fwied perfuż normali u fil-pulmun kif iddeterminata mill-immaġni.

Għalhekk, biex tiġi kkalkulata l-attività li għandha tiġi impiantata, huwa meħtieġ li:

- Jiġi ddeterminat il-volum tal-fwied perfuż normali u t-tumur, u li kull volum jiġi kkonvertit f'massa²
- Jiġi ddeterminat il-volum tal-pulmun u kkonvertit f'massa³
- Permezz ta' ^{99m}Tc MAA scan, tiġi ddeterminata l-attività fil-pulmun, fit-tumur u fil-fwied normali perfuż
- Jiġi ddeterminat il-Proporzjon tat-Tumur għall-Attività Normali (TNR, *Tumor to Normal Activity Ratio*) ikkalkulat bħala attività għal kull unità ta' massa ta' organu jew tessut bl-ekwazzjoni li ġejja:

$$TNR = \frac{A_{\text{Tumur}}/M_{\text{Tumur}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging.
2021 Mar;65(1):32-42.

$$= \frac{\text{ghadd medju jew attivita' fit-tumur}}{\text{ghadd medju jew attivita' fit-tumur normali perfuż}}$$

Ekwazzjoni 7

Fejn:

A_{Tumour} = attività fit-tumur
 M_{Tumour} = massa tal-tumur
 A_{PNL} = attività fil-fwied normali perfuż
 M_{PNL} = massa tal-fwied normali perfuż

Biex tikkalkula l-attività totali li trid tiġi impijantata, uża l-ekwazzjonijiet li ġejjin. L-attività meħtieġa għandha tiġi kkalkulata biex takkomoda d-dożi tal-pulmun u tat-tessut normali bħala l-fatturi limitanti.

$$A_{Forniment} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumour} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Ekwazzjoni 8

Fejn:

$A_{Forniment}$ = attività ta' SIR-Spheres li għandha tiġi impijantata [GBq]
 D_{PNL} = doża assorbita medja għall-fwied normali perfuż [Gy]
 M_{Tumour} = massa tat-tumur [g]
 M_{PNL} = massa tal-fwied normali perfuż [g]
 L = frazzjoni tat-Tahlit tad-Demm bl-Ossigenu u Mingħajr Ossigenu fil-Pulmun

u,

$$D_{Tumour} = TNR * D_{PNL}$$

Ekwazzjoni 9

Fejn:

D_{Tumour} = Doża mixtieqa assorbita fit-tumur [Gy]

12. PROĊEDURA TAL-PREPARAZZJONI TAD-DOŻA

12.1 Aċċessorji pprovduti minn Sirtex:

- Kunjett bil-qieġh forma ta' V u labra 21 G bil-għatu (SIR-V001)
- Tagħmir li jżomm il-kunjett bil-qieġh forma ta' V (SIR-H001)
- Tarka tas-Siringa (SIR-S001)

12.2 Provvisti addizzjonali meħtieġa:

- Ilma sterili għall-injezzjoni
- Żewġ labar 25 G b'filtri għall-inventjar
- Siringa ta' 5 mL
- Imsielaħ bl-alkohol
- Forċipi
- Kalibratur tad-doża (kompartiment tal-joni)
- Miter għall-kejl tar-radjazzjoni
- Kitt għat-tixrid tar-radjazzjoni

12.3 Proċedura tal-Preparazzjoni tad-Doża

- Oħroġ il-mikrosferi SIR-Spheres mill-pakkett, filwaqt li tħalli l-kunjett tal-ħġieġ tal-kunsinna fil-borma taċ-ċomb tiegħu, u poġġihom fuq il-bank.
- Nehħi ċ-ċentru tas-siġill tal-aluminju mill-kunjett sterili bil-qieġh forma ta' V bil-forċipi u imsaħ is-septum bi mselħa bl-alkohol.
- Poġġi l-Kunjett bil-Qieġh Forma ta' V fit-tagħmir li jżomm il-Kunjett bil-Qieġh Forma ta' V.

- Dahħal il-labra qasira ta' 25-gauge b'filtru minn ġos-septum tal-kunjett bil-qieġh forma ta' V sakemm ittaqqab is-septum biex tohloq vent.
- Halli l-kunjett tal-kunsinna tal-mikrosferi SIR-Spheres fil-borma taċ-ċomb u hawdu biex tissospendi mill-ġdid il-mikrosferi SIR-Spheres. Is-sospensjoni mill-ġdid tiżgura soluzzjoni omoġenja għall-preparazzjoni tad-doża.
- Iftaħ il-borma taċ-ċomb u nehħi l-kunjett tal-kunsinna billi tuża l-forċipi.
- Iddetermina l-attività totali tal-mikrosferi SIR-Spheres fil-kunjett tal-kunsinna billi tuża kalibratur tad-doża, imbagħad erġa' poġġi l-kunjett tal-kunsinna lura fil-borma taċ-ċomb.
- Iddetermina l-volum li għandu jinġibed biex tipprovi l-attività intenzjonata speċifika għall-pazjent.
- Nehħi ċ-ċentru tas-siġill tal-aluminju tal-kunjett tal-kunsinna tal-mikrosferi SIR-Spheres, imsaħ is-septum bi mselħa bl-alkohol.
- Dahħal labra ta' 25-gauge b'filtru minn ġos-septum tal-kunjett tal-kunsinna biex tohloq vent, filwaqt li tiżgura li l-labra tkun 'il bogħod sew mill-kontenut fil-kunjett tal-kunsinna.
- Uża siringa protetta b'labra ta' 21-gauge twila mill-inqas 70 mm biex ittaqqab is-septum tal-kunjett tal-kunsinna tal-mikrosferi SIR-Spheres, u iġbed malajr 'il quddiem u lura diversi drabi sabiex tħallat il-mikrosferi SIR-Spheres sew.
- Iġbed il-volum ikkalkulat minn qabel.
- Ivverifika li hemm id-doża tal-pazjent fil-Kunjett bil-Qieġh Forma ta' V billi terġa' tkejjel l-attività fil-kunjett tal-kunsinna bil-kalibratur tad-doża, u kkoreġiha, jekk hemm bżonn.
- Ilttrasferixxi l-attività speċifika għall-pazjent fil-kunjett bil-qieġh forma ta' V bil-vent fit-tagħmir għaž-żamma tal-kunjett bil-qieġh forma ta' V.
- Nehħi l-vent u poġġi t-tapp iswed fil-fetha b'mod sigur

L-attività speċifika għall-pazjent issa hija lesta biex tingarr lejn il-kamra għall-impjantazzjoni tal-mikrosferi SIR-Spheres.

13. PROĊEDURA TAL-IMPJANTAZZJONI

It-tobba jridu jirreferu għall-Manwal ta' Taħriġ ta' Sirtex Medical Pty Ltd dwar il-forniment ta' mikrosferi SIR-Spheres tar-reżina qabel ma jippruvaw jimpjantaw dan l-apparat.

13.1 Aċċessorji pprovduti minn Sirtex:

- Is-Sett tal-Forniment (SIR-D001)
- Kaxxa tal-Forniment (SIR-B001)
- Kunjett bil-Qieġh Forma ta' V (SIR-V001)
- Tagħmir li jżomm il-kunjett bil-qieġh forma ta' V (SIR-H001)

13.2 Provvisti addizzjonali meħtieġa:

- Żewġ Siringi Luer Lock ta' 20 mL mimlija b'soluzzjoni mhux jonika (jew 5% glucose/dextrose jew ilma għall-injezzjoni).
 - Tużax soluzzjoni salina
 - Il-pazjenti bid-dijabete għandhom jiġu mmonitorjati għall-iperglicemija jekk tintuża 5% dextrose/glucose għall-impjantazzjoni ta' SIR-Spheres
- Siringa Luer Lock waħda ta' 20 mL mimlija b'kuntrast mhux joniku
- Mikrokateret
 - Il-mikrokateret għandu jkollhom dijametru intern ta' mill-inqas 0.53 mm (0.021") u konfigurazzjoni tal-ponta ta' 45° għar-recipienti b'angolu tal-orġinitali 90°.
- Materjal assorbenti sterili għall-protezzjoni tas-suited tal-angjografija

- Imsielaħ bl-alkohol
- Forċipi jew emostat
- Miter għall-kejl tar-radjazzjoni
- Kitt għat-tixrid tar-radjazzjoni

13.3 Proċedura tal-Impjantazzjoni

Il-kateter tal-arterja tal-fwied jiddahħal minn radjologu mħarreġ li jwettaq interventi taħt il-gwida tal-x-ray. Dan il-metodu jippermetti kontroll shiħ ta' fejn jitqiegħed eżattament il-kateter u jippermetti verifika ta' rutina tal-pożizzjoni tal-kateter matul il-proċedura tal-impjant kollha.

Huwa essenzjali li l-mikrosferi SIR-Spheres ma jiġux fornuti lil organi oħra, b'mod partikolari l-frixa, l-istonku jew id-duwodu. Jekk ikun hemm xi possibbiltà li l-mikrosferi SIR-Spheres jgħaddu mill-arterja gastroduodenali (GDA), l-impjantazzjoni m'għandhiex tibqa' għaddejja. Jista' jkun preferibbli li jiġu mblokkati r-recipienti tad-devjazzjoni b'kojl intraluminali jew sustanza oħra biex il-mikrosferi SIR-Spheres jittwaqqfu milli jiċċirkolaw lejn organi mhux fil-mira.

Nota: Prattikament il-kumplikazzjonijiet kollha bil-mikrosferi SIR-Spheres jinqalghu mill-forniment involontarju ta' mikrosferi SIR-Spheres f'arterji u vini tad-demem żgħar li jmorru lejn il-frixa, l-istonku jew id-duwodu.

Ir-radjologu għandu jiċċekkja ripetutament il-pożizzjoni tal-kateter matul il-proċedura biex jiżgura li jibqa' fil-post korrett u li ma jseħħ rifluss tal-mikrosferi SIR-Spheres lejn organi oħra. Dan isir billi jiġi injettat agent ta' kuntrast mill-port tal-linja B tas-Sett tal-Forniment ta' SIR-Spheres waqt il-forniment tal-mikrosferi SIR-Spheres. Il-kuntrast m'għandux jingħata mill-port tal-linja D.

Il-mikrosferi SIR-Spheres iridu jiġu fornuti bil-mod b'rata ta' mhux aktar minn 5 mL kull minuta. Il-forniment rapidu jista' jirriżulta f'sospensjoni aktar ikkoncentrata ta' SIR-Spheres li tista' tikkawża imblokkar fil-mikrokateret jew rifluss lura fl-arterja tal-fwied u f'organi oħra. Fi tmien il-proċedura, jitneħħa il-kateter.

14. ŻARMAR

- Ladarba l-infuzjoni tkun lesta, nehħi l-għatu mill-kaxxa tal-forniment.
- Taqlax il-kateter tal-pazjent mis-sett tat-tubi.
- Nehħi b'attenzjoni l-kateter mill-pazjent, waqt li jkun għadu mqabbad mas-Sett tal-Forniment. Oqgħod attent meta tneħħi u timmaniġġja l-kateter peress li jista' jkun ikkontaminat bir-radjuattività. Kebbeb il-kateter u geżwru f'xugaman sterili.
- Filwaqt li tħalli kollox imqabbad, imbotta l-labar (emostat) 'il isfel fil-kunjett protett bil-qieġh forma ta' V u poġġih (flimkien mal-aċċessorji kollha tal-proċedura potenzjalment ikkontaminati) fir-recipient magħżul għall-materjal radjuattiv.
- Il-materjali radjuattivi jridu jinħażnu skont ir-regolamenti lokali li jirregolaw il-ħażna ta' materjali radjuattivi.

15. TINDIF U RIMI TA' SKART

- Wara l-preparazzjoni u l-forniment tad-doża, stħarreġ it-tagħmir u l-persuni permezz ta' miter xieraq għall-kejl tar-radjazzjoni biex tiżgura li kwalunkwe kontaminazzjoni tinżamm taħt kontroll.
- Jekk l-aċċessorji li jistgħu jergħu jintużaw (jiġifieri, it-Tarka tas-Siringa jew il-Kaxxa tal-Forniment) huma viżibbilment malmuġin, naddaf l-uċuħ billi tisprejja soluzzjoni tat-tindif (0.5% sodium hypochlorite, NaOCl) sakemm ikunu mxarrbin sew. Halli s-soluzzjoni toqgħod għal mill-inqas minuta. Imbagħad imsaħha b'carruta ratba sakemm il-ħmieġ viżibbli kollu jkun tneħħa.
- Biex tiddivinifet, sprejja l-uċuħ kollha b'soluzzjoni ta' 0.5% NaOCl minn distanza ta' 15-20 cm (6-8 pulzieri) sakemm ikunu mxarrbin sew. Halli s-soluzzjoni toqgħod għal mill-inqas minuta. Imbagħad imsaħha b'carruta ratba biex tneħħi kull residwu.
- Tużax sustanzi tat-tindif jew tal-brix ibbażati fuq l-alkohol fuq l-aċċessorji li jistgħu jergħu jintużaw.

- Tipprovax tisterilizza l-aċċessorji li jistgħu jergġu jintużaw bis-sħana.
- Il-materjali li huma kkontaminati b'materjal radjuattiv għandhom jintremew skont ir-regolamenti lokali li jirregolaw ir-rimi ta' materjali radjuattivi.

16. SIGURTÀ MIR-RADJAZZJONI

Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida regolatorji u lokali dwar l-użu tar-radjazzjoni rigward l-impjantazzjoni u l-kura ta' wara l-impjantazzjoni. Dejjem għandu jkun disponibbli miter għall-kejl tar-radjazzjoni kkalibrat sew meta jiġu mmaniġġjati SIR-Spheres biex jiġu identifikati u kkontrollati r-riskji potenzjali ta' kontaminazzjoni radjuattiva.

Dawn li ġejjin huma kampjuni mkejja ta' esponimenti ta' dożimetrija termoluminixxenti (TLD, *thermoluminescent dosimetry*) għall-persunal.

Tabella 1 – Doża ta' Esponiment għal kull Pazjent għall-Preparazzjoni tal-Impjantazzjoni (Teknoloġist)

	Tronk mSv (mrem)	Lenti tal- Għajn mSv (mrem)	Idejn mSv (mrem)
Doża Baxxa (0.07 mm)	0.027 (2.7)	0.026 (2.6)	0.35 (35)
Doża Fonda (10 mm)	0.003 (0.3)	0.004 (0.4)	

Jekk wiehded jassumi mmaniġġjar ta' apparat ta' 3 GBq u hin għall-preparazzjoni tad-doża ta' 30 minuta. It-TLDs intibsu qrib il-pelvi, fuq il-pavru tal-qmis, u fuq is-saba' li bih sar ix-xogħol.

Tabella 2 – Doża ta' Esponiment għal kull Pazjent għall-Proċedura tal-Impjantazzjoni (Tabib)

	Tronk mSv (mrem)	Lenti tal- Għajn mSv (mrem)	Idejn mSv (mrem)
Doża Baxxa (0.07 mm)	0.038 (3.8)	0.12 (12)	0.32 (32)
Doża Fonda (10 mm)	0.004 (0.4)	0.054 (5.4)	

Jekk wiehded jassumi doża medja għall-pazjenti ta' madwar 2 GBq u hin għall-injezzjoni tad-doża ta' 20 minuta.

Dejta dwar l-esponiment minn pazjenti impiantati b'medja ta' 2.1 GBq madwar 5-6 sigħat wara l-impjantazzjoni fid-distanzi li ġejjin mill-addome tal-pazjent:

Tabella 3 – Esponiment wara l-Impjantazzjoni

Distanza	Esponiment
0.25 m	18.8 µSv/siegha
0.5 m	9.2 µSv/siegha
1.0 m	1.5 µSv/siegha
2.0 m	0.4 µSv/siegha
4.0 m	<0.1 µSv/siegha

17. KORREZZJONI GHAT-TAHSIR

Il-half-life fiżika tal-ittriju-90 hija ta' 64.1 sigħat. Għandhom jiġu applikati l-fatturi tat-taħsir radjuattiv fil-hin tal-preparazzjoni tad-doża tal-pazjent sabiex jiġi kkalkulat il-valur veru tar-radjuattività preżenti.

Tabella 4 – Fatturi ta' Taħsir tal-mikrosferi SIR-Spheres

Sigħat	Fattur ta' Taħsir
0.5	0.995
1	0.989
2	0.979
3	0.968
4	0.956
5	0.947
6	0.937
7	0.927
8	0.917
9	0.907
10	0.898
11	0.888
12	0.878
24	0.772

Attenzjoni: Il-hin tal-kalibrazzjoni inizjali għandu jiġi kkonvertit għall-hin lokali tal-utent.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
L-Iżvizzera

TABELLA TAS-SIMBOLI	
SIMBOLU	DEFINIZZJONI TAS-SIMBOLU
	Manifattur
	Data tal-manifattura
	Ikkonsulta l-istruzzjonijiet għall-użu
	Attenzjoni
	Data sa meta għandu jintuża
	Lott jew kodiċi tal-lott
	Numru tal-katalogu
	Numru tas-serje
	Kwantità
	Sterilizzat permezz tal-irradjazzjoni
	Sterilizzat permezz tal-fwar
	Radjazzjoni jonizzanti
	Għal użu ta' darba biss. Jindika apparat mediku li huwa intenzjonat li jintuża fuq pazjent wiehded waqt proċedura waħda.

SIMBOLU	DEFINIZZJONI TAS-SIMBOLU
	Tisterilizzax mill-ġdid
	Il-prodott mhux magħmul minn latex tal-gomma naturali
	Tużax jekk il-pakkett ikollu l-ħsara
	Żomm xott
	Limitu ta' temperatura
R_x ONLY	Attenzjoni: Il-liġi federali (tal-Istati Uniti tal-Amerka) tillimita dan l-apparat għall- bejgħ minn tabib jew professjonist tal-kura tas- saħħa liċenzjat, jew fuq l-ordni tagħhom
	Importatur
CH REP	Rappreżentant awtorizzat fl-Iżvizzera
EC REP	Rappreżentant awtorizzat fil-Komunità Ewropea
CE 2797	Marka CE + Numru ta' identifikazzjoni tal-Korp Notifikat



SIR-Spheres® mikrokuler (Yttrium-90-mikrokuler) SIR-Y001

NORWEGIAN

1. BESKRIVELSE

SIR-Spheres mikrokuler består av biokompatible mikrokuler som inneholder yttrium-90. Yttrium-90 er en høyenergisk, ren beta-emitterende isotop uten primær gammastråling. Betapartiklenes maksimale energi er 2,27 MeV med et gjennomsnitt på 0,93 MeV. Halveringstiden er 64,1 timer. Den maksimale emisjonsrekkevidden i vev er 11 mm med et gjennomsnitt på 2,5 mm.

SIR-Spheres mikrokuler implanteres i leversvulster via injeksjon i leverarterien ved bruk av et kateter. SIR-Spheres mikrokuler fordelles ujevnt i leveren, hovedsakelig pga. de unike fysiologiske egenskapene til leverarteriens blodstrøm, svulst-til-normal lever-forholdet i vevets vaskularitet og størrelsen på svulsten. Svulsten får som regel høyere tetthet per enhetsfordeling med SIR-Spheres mikrokuler enn normalt levervev. Tettheten av SIR-Spheres mikrokuler i svulsten kan være opptil 5 til 6 ganger høyere enn i normalt levervev. Generelt gir 1 GBq yttrium-90 per kg vev en stråledose på 49,67 Gy. Etter at SIR-Spheres mikrokuler er implantert i leveren, blir de ikke metabolisert eller utskilt, og blir værende permanent i leveren. Hver enhet er til bruk på kun én pasient.

2. TILTENKT BRUK

SIR-Spheres Y-90 harpiksbaserte mikrokuler er beregnet på å implanteres i leversvulster via leverarterien.

3. INDIKASJONER FOR BRUK

SIR-Spheres Y-90 harpiksbaserte mikrokuler er indisert for behandling av pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke kan fjernes kirurgisk eller metastatiske leversvulster som ikke kan fjernes kirurgisk og som stammer fra primær kolorektal kreft, og som er resistente mot eller ikke tåler cellegift.

4. LEVERANSE

SIR-Spheres mikrokuler leveres i et hetteglass med vann for injeksjon. Hvert hetteglass inneholder 3 GBq med $Y^{90} \pm 10\%$ (på kalibreringstidspunktet) i totalt 5 ml vann for injeksjon. Hvert hetteglass inneholder 40–80 millioner mikrokuler med en diameter på mellom 20 og 60 mikrometer. Hetteglasset leveres i en blypotte med tykkelse på minst 6,4 mm. Pakningen består av et krimpforseglet hetteglass med SIR-Spheres mikrokuler i en blypotte, samt et pakningsvedlegg i type A-pakning.

Pasientspesifikke aktiviteter forberedes i henhold til *avsnitt 11*.

Hetteglasset og innholdet skal oppbevares i transportbeholderen ved romtemperatur (15–25 °C; 59–77 °F).

Kalibreringsdatoen (for radioaktivt innhold) og utløpsdatoen er trykt på etiketten på hetteglasset. Nyttetiden til SIR-Spheres mikrokuler er opptil 24 timer etter kalibreringstidspunktet.

5. TILBEHØR

Tilbehør som kan brukes for doseklargjøringen og implantasjonsprosedyren inkluderer:

- Innføringssett (SIR-D001)
- V-hetteglass og 21 G nål med hette (SIR-V001)
- Holder for V-hetteglass (SIR-H001)
- Innføringseske (SIR-B001)
- Sprøyteskjerm (SIR-S001)

Dette tilbehøret er laget for å skjerme brukeren under doseklargjøringen og brukeren og pasienten under implantasjonsprosedyren. *Avsnitt 12–15* beskriver ytterligere forholdsregler for å sikre at brukerens eksponering for stråling holdes så lav som rimelig mulig («as low as reasonably achievable» (ALARA)).

6. KONTRAINDIKASJONER

SIR-Spheres mikrokuler er kontraindisert hos pasienter som:

- har fått behandling tidligere med ekstern stråling til leveren
- har ascites eller klinisk leversvikt
- har tydelig abnorme leverfunksjonstester (LFT-er)
- har total bilirubin $> 2,0$ mg/dl og/eller albumin $< 3,0$ g/dl
- har absorbert ≥ 30 Gy stråledose i lungene, som anslått av studien av technetium-99m makroaggregert albumin (^{99m}Tc MAA) beskrevet i *avsnitt 10*
- har et forhåndsvurderingsangiogram som viser potensielle baner for avsetning av mikrokuler i ikke-målorganer slik som magesekken, bukspyttkjertelen eller tarmen
- er gravide

7. ADVARSLER

- **Ikke-måltrettet innføring av SIR-Spheres mikrokuler**
Utisiktet innføring av SIR-Spheres mikrokuler i strukturer utenfor leveren, slik som mage-sekken, tolvfingertarmen, galleblæren eller bukspyttkjertelen, kan føre til strålingsskader på disse strukturene, inkludert, men ikke begrenset til akutte magesmerter, akutt gastritt, akutt kolecystitt, akutt pankreatitt og magesår. Angiografisk teknikk må benyttes for å unngå ikke-måltrettet innføring av SIR-Spheres mikrokuler i strukturer utenfor leveren.
- **Strålingsindusert leversykdom (REILD)**
Tilførsel av for mye stråling til normalt leverparenkym kan føre til REILD. Risikoen for REILD kan også være økt hos pasienter med preeksisterende leversykdom. Det bør vurderes å redusere den foreskrevne aktiviteten av SIR-Spheres mikrokuler i de følgende kliniske situasjonene¹:
 - Redusert funksjonell leverreserve som følge av steatose, steatohepatitt, hepatitt eller skrumplever
 - Forhøyet nivå av bilirubin ved baseline
 - Tidligere leverreseksjon
 - Tidligere behandling rettet mot leveren
 - Tidligere omfattende behandling med systemisk cellegift og/eller bioterapi

• Strålingspneumonitt

Høye nivåer av implantert stråling og/eller for mye shunting til lungene kan føre til strålingspneumonitt. Stråledosen til lungene må begrenses til ≤ 30 Gy for en enkelt behandlingsøkt og ≤ 50 Gy kumulativ dose.

• Andre svulsttyper

Sikkerheten, ytelsen og nytte/risiko-profilen til SIR-Spheres når det gjelder å behandle bestemte typer svulster utenfor indikasjonene for bruk, har ennå ikke blitt etablert.

8. FORHOLDSREGLER

- Sikkerheten og effekten til denne enheten ved bruk hos gravide kvinner, ammende mødre eller barn har ikke blitt fastslått.
- En SPECT- eller PET-skanning av øvre abdomen utføres umiddelbart etter implantasjon av SIR-Spheres mikrokuler. SPECT- eller PET-skanningen detekterer stråling fra yttrium-90 for å bekrefte plasseringen av mikrokuler i leveren.
- Dette produktet er radioaktivt. Bruken av denne enheten er regulert, og lokale forskrifter må følges ved håndtering av denne enheten.
- Godkjente strålingsverntechnikker skal benyttes for å beskytte personalet ved håndtering av både isotopen og pasienten.
- Pasientene kan få mageproblemer etter behandlingen, men protonpumpehemmere (PPI) eller histamin H2-reseptor-antagonister (H2-blokkere) kan brukes dagen før implantasjon av SIR-Spheres mikrokuler og fortsettes ved behov for å redusere magerelaterte komplikasjoner.
- Pasientene kan få magesmerter umiddelbart etter administrering av SIR-Spheres mikrokuler, og smertelindring kan være nødvendig.
- SIR-Spheres mikrokuler demonstrerte et mildt sensiblisierende potensial ved dermal testing i en dyremodell.

9. BIVIRKNINGER

Når pasienten behandles med riktig teknikk, uten for mye stråling til et organ, er de vanligste bivirkningene etter implantasjon av SIR-Spheres mikrokuler feber, forbigående reduksjon av hemoglobinnivået, forbigående trombocytopeni, mild til moderat abnormitet i leverfunksjonstester (mild økning i aspartataminotransferase, alkalinfosfatase, bilirubin), magesmerter, kvalme, oppkast og diaré.

Potensielle alvorlige bivirkninger pga. høy stråling

Akutt pankreatitt: forårsaker umiddelbare, kraftige magesmerter. Bekreft med SPECT eller PET av abdomen og test for serumamylase.

Strålingspneumonitt: forårsaker hyppig ikke-produktiv hoste. Bekreft med røntgenbevis på pneumonitt.

Akutt gastritt: forårsaker magesmerter. Bekreft med standardmetoder for diagnostisering av magesår.

Akutt kolecystitt: forårsaker store smerter i øvre mageregion og kan måtte løses med kolecystektomi. Bekreft med egnede avbildningsundersøkelser.

Strålingsindusert leversykdom (REILD):

REILD er en sjelden komplikasjon som følge av selektiv intern radioterapi (SIRT). REILD kjennetegnes av en godt definert konstellasjon av temporale, kliniske, biokjemiske og histopatologiske funn. Den manifesterer seg som regel omtrent 4 til 8 uker etter SIRT og kjennetegnes klinisk ved gulsott og ascites med fravær av svulstprogresjon eller gallegangsobstruksjon.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Det typiske biokjemiske bildet av REILD er forhøyet bilirubin (> 3 mg/dl) i nesten alle tilfeller, forhøyet alkalinfosfatase (ALP) og gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) i de fleste tilfeller, ledsaget av praktisk talt ingen endring i transaminasene (AST og ALT). Hvis leverbiopsi utføres, er det typiske histologiske utseendet en sinusoidal obstruksjon som kan ligne på venookklusiv sykdom.

REILD kan forekomme hos både pasienter med og uten skrumplever.

Forebyggende behandling med metylprednisolon og ursodeoksykolsyre som startes på SIRT-dagen og fortsettes i to måneder, kan redusere forekomsten av REILD.

Ved behandling av REILD kan heparin med lav molekylvekt også vurderes, men både kortikosteroider og heparin er muligens kun nyttig hvis det igangsettes svært tidlig i sykdomsforløpet. Se også avsnitt 7, *Advarsler*.

10. PASIENTUTVELGELSE OG TESTING FØR BEHANDLING

Pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke kan fjernes kirurgisk eller metastatiske leversvulster som ikke kan fjernes kirurgisk og som stammer fra primær kolorektal kreft, og som er resistente mot eller ikke tåler cellegift, kan vurderes for behandling med SIR-Spheres. Muligheten til å utføre trygg reseksjon av svulst(er) fastslås ved granskning av individuelle pasientkarakteristikker, for eksempel av et multidisiplinært svulst-styre («multi-disciplinary tumor board» (MDT)). Pasienter fastslås å være resistente mot eller intolerante overfor cellegiftbehandling etter minst ett medi-kament eller biologikum. Den mulige nytten av selektiv intern radioterapi for sykdomskontroll i leveren realiseres hos pasienter med egnet vaskulær anatomi i leveren og omkringliggende vev, relativt god leverfunksjon eller funksjonell leverreserve, lav lungeshunting og egnet aktivitetsforskrivning.

10.1 Pasienttester før behandling med SIR-Spheres mikrokuler

De følgende testene utføres før behandling for å sikre at pasienten egner seg for behandling med SIR-Spheres Y-90 harpiksbaserte mikrokuler, og fastslå riktig dose med SIR-Spheres som skal foreskrives:

- Et leverangiogram for å etablere leverens arterielle anatomi
- ^{99m}Tc MAA-skanning for å fastslå prosentandelen lungeshunting og evaluere lungenes eksponering for stråledosen
- Biokjemiske tester av leverfunksjonen
- CT, PET/CT eller MR for å fastslå sykdomsomfanget og lunge-, svulst- og levervolumer for dosimetriberegninger

10.2 Teknikk for utføring av intrahepatisk technetium MAA-skanning

For å vurdere arteriell perfusjon av leveren og fraksjonen av radiofarmasøytisk sporstoff som passerer gjennom leveren og går inn i lungene:

Injiser omtrent 150 MBq med ^{99m}Tc MAA i leverarterien via et kateter.

Bruk et gammakamera med stort synsfelt til å ta bilder av thorax og abdomen (med samme opptakstid).

Tegn interesseområde (ROI) rundt hele leveren og hele lungene og innhent totalverdiene for lungene og leveren.

10.3 Prosedyre for beregning av lungeshunting

Beregn fraksjonen lungeshunting (L) ved hjelp av følgende formel:

$$L = \left(\frac{\text{Lungeverdier}}{\text{Leververdier} + \text{Lungeverdier}} \right)$$

Ligning 1

For å optimere nytte/risiko-forholdet for pasienter som får SIR-Spheres mikrokuler, må strålingseksponeringen til lungene begrenses til ≤ 30 Gy. Beregningen av anslått strålingseksponering til lungene gjøres med følgende formel:

Aktivitet som potensielt kan nå lungene:

$$A_{\text{lunge}} = A_{\text{total}} \times L$$

Ligning 2

Der:

A_{lunge} = lungeaktivitet [GBq]
 A_{total} = total foreskrevet aktivitet [GBq]
 L = fraksjon lungeshunting

Den resulterende lungedosen, gitt at en viss mengde aktivitet shuntes fra leveren til lungene:

$$D_{\text{lunge}} = \frac{49670 \times A_{\text{lunge}}}{M_{\text{lunge}}}$$

Ligning 3

Der:

D_{lunge} = lungedose [Gy]
 A_{lunge} = lungeaktivitet [GBq]
 M_{lunge} = massen til lungene [g]

11. BEREGNING AV INDIVIDUELL DOSE

Det er to godkjente metoder for å beregne pasientens stråledose: kroppsoverflateareal (BSA)-modellen og partisjonsmodellen.

11.1 Kroppsoverflateareal (BSA)-metoden

BSA-metoden varierer yttrium-90-aktiviteten i henhold til størrelsen på pasienten og svulsten i leveren. BSA-metoden kan brukes ved behandling av volumet til en enkelt behandlet lapp så vel som hele leveren.

Metoden for behandling av en lapp sammenlignet med metoden for behandling av hele leveren med SIR-Spheres mikrokuler er basert på tilstedeværelsen av synlige svulster på CT- eller MR-avbildning før behandlingen. Hvis leversvulster kun er synlige i én lapp, skal SIR-Spheres mikrokuler administreres til kun denne lappen, slik at den kontralaterale lappen unngår unødvendig intern stråling.

BSA må fastslås først, og beregnes med følgende ligning:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times B^{0,425}$$

Ligning 4

Der:

BSA = kroppsoverflateareal
 H = høyde i meter
 B = vekt i kilogram

11.1.1 Beregning av foreskrevet aktivitet basert på BSA for behandling av hele leveren / to lapper

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{svulst}}}{V_{\text{svulst}} + V_{\text{normal lever}}} \right)$$

Ligning 5

Der:

A_{Admin} = SIR-Spheres-aktivitet som skal implanteres [GBq]
 V_{svulst} = volumet til svulsten
 $V_{\text{normal lever}}$ = volumet til ikke-svulstvev i det behandlede volumet

11.1.2 Beregning av foreskrevet aktivitet basert på BSA for behandling av én lapp eller superselektiv behandling

Hos pasienter som får lappbasert eller segmental behandling med SIR-Spheres mikrokuler, må den foreskrevne aktiviteten reduseres i henhold til størrelsen på den delen av leveren som behandles.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{svulst}}}{V_{\text{behandlet}}} \right) \times \left[\frac{V_{\text{behandlet}}}{V_{\text{Liver}}} \right] \right]$$

Ligning 6

Der:

A_{Admin} = SIR-Spheres-aktivitet som skal implanteres [GBq]
 V_{svulst} = volumet til tumoren i det behandlede volumet (dvs. lappen)
 $V_{\text{behandlet}}$ = volumet til ikke-svulstvev i det behandlede volumet (dvs. lappen)
 V_{Liver} = det totale volumet til hele leveren, inkludert svulsten
 BSA = kroppsoverflateareal per ligning 5

11.2 Partisjonsmodell

Denne metoden involverer å velge trygge stråledoser til det normale lever- og lungevevet og implantere den maksimale aktiviteten som ikke vil overskride disse grensene. Det er ingen øvre grense for dosen som mottas av svulsten.

Partisjonsmodellen skal brukes der svulstmassen er et distinkt område i leveren. Teknikken krever to målinger:

1. Måling av volumet av svulst og normalt perfundert levervev som fastslått ut fra et CT- eller MR-skann
2. Måling av andelen av ^{99m}Tc MAA-aktivitet som går inn i svulsten, normalt perfundert levervev og lungene som fastslått ut fra avbildning.

Derfor, for å beregne aktiviteten som skal implanteres, må man:

- Fastslå volumene til det normale perfunderte levervevet og svulsten og konvertere hvert volum til masse²
- Fastslå volumet til lungene og konvertere til masse³
- Bruke ^{99m}Tc MAA-skannet til å fastslå aktiviteten i lungene, svulsten og perfundert normalt levervev
- Fastslå svulst-til-normalvev-forholdet (TNR) for aktivitet, beregnet som aktivitet per enhet masse av organ eller vev, med følgende ligning:

$$TNR = \frac{A_{\text{Tumor}}/M_{\text{svulst}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{gjennomsnittlige verdier eller aktivitet i svulst}}{\text{gjennomsnittlige verdier eller aktivitet i perfundert normalt levervev}}$

Ligning 7

Der:

A_{svulst} = aktiviteten i svulsten
 M_{svulst} = massen til svulsten
 A_{PNL} = aktiviteten i det perfunderte normale levervevet
 M_{PNL} = massen til det perfunderte normale levervevet

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{svulst} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Ligning 8

oq.

$$D_{simulst} = TNR * D_{PNI}$$

Ligning 9

$$D_{svulst} = \text{ønsket absorbert dose til svulst [Gy]}$$

12. DOSEKLARGJØRINGSPROSEDYRE

12.1 Tilbehør fra Sirtex:

- V-hetglass og 21 G nål med hette (SIR-V001)
- Holder for v-hetglass (SIR-H001)
- Sprøyteskjermer (SIR-S001)

12.2 Ytterligere tilbehør som trengs:

- Sterilt vann til injeksjon
- To 25 G ventilasjonsnåler med filtre
- 5 ml sprøyte
- Spritservietter
- Tang
- Dosekalibrator (ionekammer)
- Strålingsmåler
- Sett for strålingssøl

12.3 Doseklargjøringsprosedyre

- a. Pakk ut SIR-Spheres mikrokuler, behold transporthetteglasset i blypotten og plasser den på benkeflaten.
- b. Fjern midten av aluminiumsforseglingen fra det sterile V-hetteglasset med tang og tørk av septum med en spritserviett.
- c. Plasser V-hetteglasset i holderen for V-hetteglass.
- d. Sett en kort 25 gauge nål med filter gjennom septum på V-hetteglasset til det akkurat stikker gjennom septum og lager et ventilasjonshull.
- e. Behold transporthetteglasset med SIR-Spheres mikrokuler i blypotten og rist for å resuspendere SIR-Spheres mikrokulene. Resuspensjon sikrer en homogen løsning for doseklargjøring.
- f. Åpne blypotten og ta ut transporthetteglasset med en tang.
- g. Fastslå den totale aktiviteten av SIR-Spheres mikrokuler i transporthetteglasset ved hjelp av en dosekalibrator, og sett så transporthetteglasset tilbake i blypotten.
- h. Fastslå volumet som skal trekkes opp for å levere den tiltenkte pasientspesifikke aktiviteten.
- i. Fjern midten av aluminiumsforseglingen på transporthetteglasset med SIR-Spheres mikrokuler, og tørk av septum med en spritserviett.
- j. Sett inn en 25 gauge nål med filter gjennom septum på transporthetteglasset for å lage et ventilasjonshull. Sørg for at nålen ikke kommer i nærheten av innholdet i transporthetteglasset.

- k. Bruk en skjermet sprøyte med en 21 gauge nål med lengde på minst 70 mm for å stikke hull på septum på transporthetteglasset med SIR-Spheres mikrokuler, og trekk raskt frem og tilbake flere ganger for å blande SIR-Spheres mikrokulene grundig.
- l. Trekk opp det forhåndsberregnede volumet.
- m. Verifiser pasientdosen i V-hetteglasset ved igjen å måle aktiviteten i transporthette-glasset med dosekalibratoren, og korreger om nødvendig.
- n. Overfør den pasientspesifikke aktiviteten til det ventilerde V-hetteglasset i holderen for V-hetteglass.
- o. Fjern ventilen og plasser den svarte pluggen forsvarlig i åpningen.

Den pasientspesifikke aktiviteten er nå klar for transport til rommet hvor SIR-Spheres mikrokuler skal implanteres.

13. IMPLANTASJONSPROSEDYRE

Leger må henvise til brukerhåndboken fra Sirtex Medical Pty Ltd for innføring av SIR-Spheres harpiksbaserte mikrokuler før man forsøker å implantere denne enheten.

13.1 Tilbehør fra Sirtex:

- Innførsingssett (SIR-D001)
- Innførsingseske (SIR-B001)
- V-hetteglass (SIR-V001)
- Holder for v-hetteglass (SIR-H001)

13.2 Ytterligere tilbehør som trengs:

- To 20 ml luer-lock-sprøyter fylt med ikke-ionisk løsning (enten 5 % glukose/dekstrose eller vann for injeksjon).
 - Bruk ikke saltvann
 - Pasienter med diabetes skal overvåkes for hyperglykemi hvis 5 % dekstrose/ glukose brukes til å implantere SIR-Spheres
- En 20 ml luer-lock-sprøyte fylt med ikke-ionisk kontrastmiddel
- Mikrokateter
 - Mikrokatetrene skal ha en indre diameter på minst 0,53 mm (0,021 tommer) og en 45° spisskonfigurasjon for kar med en 90° opphavsinkel.
- Sterilt absorberende materiale for beskyttelse av angiografiutstyr
- Spritservietter
- Tang eller hemostat
- Strålingsmåler
- Sett for strålingsøl

13.3 Implantasjonsprosedyre

Leverarteriekateteret settes inn av en opplært intervensjonell radiolog under røntgenveiledning. Denne metoden muliggjør full kontroll over akkurat hvor katetret er plassert samt jevnlig kontroll av kateterposisjonen gjennom hele implantasjons-proseduren.

Det er avgjørende at SIR-Spheres mikrokuler ikke føres inn i andre organer, spesielt bukspyttkjertelen, magesekken eller tolvfingerarmen. Hvis det er fare for at SIR-Spheres mikrokuler kommer ned i gastrooduodenalarterien (GDA), må implantasjon ikke utføres. Det kan være en fordel å blokkere shuntingkar med en intraluminal spiral eller annet middel for å forhindre at SIR-Spheres mikrokuler strømmer til ikke-målorganer.

Merk: Praktisk talt alle komplikasjoner fra SIR-Spheres mikrokuler skyldes utilsiktet innføring av SIR-Spheres mikrokuler i små kar som går til bukspyttkjertelen, magesekken eller tolvfingertarmen.

Radiologen må gjentatte ganger kontrollere posisjonen til katetret i løpet av prosedyren for å sikre at det forblir på riktig plass og for å sikre at SIR-Spheres mikrokuler ikke strømmer tilbake til andre organer. Dette utføres ved å injisere kontrastmiddel gjennom B-slangeporten på SIR-Spheres innføringssettet under innføring av SIR-Spheres mikrokuler. Kontrastmiddel må ikke administreres i D-slangeporten.

SIR-Spheres mikrokuler må innføres sakte i en hastighet på maksimalt 5 ml per minutt. Rask innføring kan føre til en mer konsentrert suspensjon av SIR-Spheres som kan forårsake tilstopping i mikrokateteret eller tilbakestrømming til leverarterien og andre organer. På slutten av prosedyren fjernes katetret.

14. DEMONTERING

- Når infusjonen er fullført, fjernes lokket fra innføringsesken.
- Pasientkateteret skal ikke kobles fra slangesettet.
- Fjern kateteret forsiktig fra pasienten mens det fremdeles er festet til innføringssettet. Vær forsiktig når du fjerner og håndterer kateteret, da det kan være kontaminert med radioaktivitet. Kveil sammen kateteret og pakk det i et sterilt håndkle.
- La alt være tilkoblet, bruk en hemostat til å trykke nålene ned i det skjermede V-hetteglasset og plasser det (sammen med alt potensielt kontaminert tilbehør som ble brukt i prosedyren) i en beholder merket for radioaktivt materiale.
- Radioaktive materialer må oppbevares i samsvar med lokale forskrifter for oppbevaring av radioaktive materialer.

15. RENGJØRING OG KASSERING AV AVFALL

- ☐ Etter doseklargjøring og innføring skal utstyr og mennesker undersøkes med egnet strålingsmåler for å sikre skjerming mot eventuell kontaminasjon.
- ☐ Hvis gjenbrukbart tilbehør (dvs. sprøyteskjerm eller innføringseske) er synlig tilsmusset, rengjøres overflatene ved å spraye på rengjøringsløsning (0,5 % natriumhypokloritt, NaOCl) til de er godt fuktet. La det stå i 1 minutt. Tørk av med en myk klut til alt synlig smuss er fjernet.
- ☐ Desinfiser ved å spraye alle overflater med 0,5 % NaOCl-løsning fra en avstand på 15–20 cm (6–8 tommer) til de er godt fuktet. La stå i minst 1 minutt. Tørk så av med en myk klut for å fjerne eventuelle rester.
- ☐ Bruk ikke alkoholbaserte rengjøringsmidler eller skuremidler på det gjenbrukbare tilbehøret.
- ☐ Prøv ikke å varmesterilisere det gjenbrukbare tilbehøret.
- ☐ Materialer som er kontaminert med radioaktivt materiale, må kasseres i samsvar med lokale forskrifter for kassering av radioaktive materialer.

16. STRÅLINGSSIKKERHET

Forskriftsmessige og lokale retningslinjer for bruk av stråling skal følges for implantasjon og behandling etter implantasjon. En riktig kalibrert strålingsmåler må alltid være tilgjengelig når man håndterer SIR-Spheres, for å kunne identifisere og kontrollere potensielle risikoer for kontaminering av radioaktivitet.

Det følgende er et eksempel på målte eksponeringer for termoluminescerende dosimetri (TLD) for personale.

Tabell 1 – Eksponeringsdose per pasient for implantatklargjøring (teknolog)

	Hovedkropp mSv (mrem)	Øyelinse mSv (mrem)	Hender mSv (mrem)
Grunn dose (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dyp dose (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Forutsatt håndtering av en 3 GBq enhet og doseklargjøringstid på 30 minutter. TLD-enheter ble påsatt nær bekkenet, på jakkeslaget og på arbeidsfingeren.

Tabell 2 – Eksponeringsdose per pasient for implantasjonsprosedyre (lege)

	Hovedkropp mSv (mrem)	Øyelinse mSv (mrem)	Hender mSv (mrem)
Grunn dose (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dyp dose (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Forutsatt en gjennomsnittlig pasientdose på omtrent 2 GBq og doseinjeksjonstid på 20 minutter.

Eksponeringsdata fra pasienter implantert med gjennomsnittlig 2,1 GBq ca. 5–6 timer etter implantasjon ved de følgende avstandene fra pasientens abdomen:

Tabell 3 – Eksponering etter implantasjon

Avstand	Eksponering
0,25 m	18,8 µSv/t
0,5 m	9,2 µSv/t
1,0 m	1,5 µSv/t
2,0 m	0,4 µSv/t
4,0 m	< 0,1 µSv/t

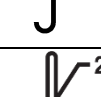
17. KORREKSJON FOR NEDBRYTNING

Den fysiske halveringstiden for yttrium-90 er 64,1 timer. Faktorer for radioaktiv nedbrytning skal anvendes ved klargjøringen av pasientdosen for å beregne den faktiske verdien av radioaktivitet som er til stede.

Tabell 4 – Nedbrytningsfaktorer for SIR-Spheres mikrokuler

Timer	Nedbrytningsfaktor
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772
Forsiktig: Tidspunktet for den innledende kalibreringen må konverteres til brukerens lokaltid.	

SYMBOLTABELL	
SYMBOL	SYMBOL-DEFINISJON
	Produsent
	Produksjonsdato
	Les bruksanvisningen
	Forsiktig
	Utløpsdato
	Partinr. (lot eller batch)
	Katalognummer
	Serienummer
	Antall
	Sterilisert med stråling
	Sterilisert med damp
	Ioniserende stråling
	Kun til engangsbruk. Indikerer en medisinsk enhet som er beregnet på å brukes på én pasient i løpet av én prosedyre.

SYMBOL	SYMBOL-DEFINISJON
	Skal ikke resteriliseres
	Produktet er ikke fremstilt med naturgummilateks
	Skal ikke brukes hvis emballasjen er skadet
	Oppbevares tørt
	Temperaturgrense
	Forsiktig: Ifølge føderal lovgivning i USA kan denne enheten kun selges av eller på forordning av lege eller sertifisert helsepersonell
	Importør
	Autorisert representant i Sveits
	Autorisert representant i EU
	CE-merke + identifikasjonsnummer til teknisk kontrollorgan

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Sveits



Mikrosfery SIR-Spheres® (mikrosfery z ⁹⁰Ytrem-90) **SIR-Y001**

POLISH

1. OPIS

Mikrosfery SIR-Spheres to biokompatybilne mikrosfery zawierające ⁹⁰Ytrem-90. Itr-90 to izotop emitujący wyłącznie wysokoenergetyczne promieniowanie beta, bez pierwotnej emisji gamma. Maksymalna energia cząstek beta wynosi 2,27 MeV, a średnia wynosi 0,93 MeV. Okres połowicznego rozpadu wynosi 64,1 godziny. Maksymalny zasięg emisji w tkance wynosi 11 mm, a średni wynosi 2,5 mm.

Mikrosfery SIR-Spheres implantuje się do guzów wątroby poprzez iniekcję do tętnicy wątrobowej za pomocą cewnika. Rozkład mikrosfer SIR-Spheres w wątrobie nie jest równomierny, co wynika głównie ze szczególnej charakterystyki fizjologicznej przepływu w tętnicach wątrobowych, stosunku unaczynienia tkanki nowotworowej do prawidłowej i wielkości guza. Gęstość mikrosfer SIR-Spheres w guzie jest zazwyczaj większa niż w tkance prawidłowej. Gęstość mikrosfer w SIR-Spheres w guzie może być 5 do 6 razy wyższa niż w prawidłowej tkance wątroby. Z reguły 1 GBq itru 90/kg tkanki generuje dawkę promieniowania o wielkości 49,67 Gy. Mikrosfery SIR-Spheres implantowane do wątroby nie są metabolizowane ani wydalone, lecz pozostają w wątrobie na stałe. Każdy wyrób jest przeznaczony do użycia tylko u jednego pacjenta.

2. PRZEWIDZIANE UŻYWANIE

Mikrosfery żywiczne SIR-Spheres Y-90 są przewidziane do implantacji w guzach wątroby poprzez tętnicę wątrobową.

3. WSKAZANIA

Stosowanie mikrosfer żywicznych SIR-Spheres Y-90 jest wskazane do leczenia nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego (HCC) i nieoperacyjnych guzów przerzutowych wątroby z pierwotnych nowotworów złośliwych jelita grubego u pacjentów z chorobą oporną na chemioterapię lub nietolerującą chemioterapii.

4. SPOSÓB DOSTARCZENIA

Mikrosfery SIR-Spheres są dostarczane w fiolce z wodą do iniekcji. Każda fiołka zawiera 3 GBq izotopu ⁹⁰Ytrem-90 ±10% (w momencie kalibracji) w łącznie 5 ml wody do iniekcji. Każda fiołka zawiera 40–80 milionów mikrosfer o średnicach z przedziału od 20 do 60 mikrometrów. Fiołka jest dostarczana w owianym pojemniku o grubości minimalnej 6,4 mm. Opakowanie zawiera uszczelnioną zaciskowo szklaną fiołkę z mikrosferami SIR-Spheres w owianym pojemniku i ułotkę w opakowaniu typu A.

Aktywność właściwą dla konkretnego pacjenta uzyskuje się zgodnie z opisem zamieszczonym w Sekcji 11.

Fiołkę z zawartością należy przechowywać wewnątrz jej pojemnika transportowego w temperaturze pokojowej (15–25°C; 59–77°F).

Data kalibracji (materiału radioaktywnego) i data ważności są wydrukowane na etykiecie fiołki. Okres użyteczności mikrosfer SIR-Spheres upływa po 24 godzinach od kalibracji.

5. AKCESORIA

Do akcesoriów, których można używać do przygotowania dawki i wykonania procedury implantacji, należą:

- Zestaw aplikacyjny (SIR-D001)
- Fiolka V i zaślepiąca igła 21 G (SIR-V001)
- Pojemnik na fiołkę V (SIR-H001)
- Skrzynka aplikacyjna (SIR-B001)
- Osłona strzykawki (SIR-S001)

Te akcesoria w zamierzeniu chronią użytkownika przed promieniowaniem w trakcie przygotowań oraz chronią użytkownika i pacjenta przed promieniowaniem w trakcie procedury implantacji. Sekcje 12–15 zawierają dodatkowe ostrzeżenia dla użytkowników, których przestrzeganie zapewni utrzymanie ekspozycji na promieniowanie na poziomie tak niskim, jak jest to racjonalnie możliwe (ALARA).

6. PRZECIWWSKAZANIA

Stosowanie mikrosfer SIR-Spheres jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy:

- byli już poddawani radioterapią wątroby poprzez napromienianie wiązką zewnętrzną;
- cierpią na wodobrzusz lub u których występuje kliniczny obraz niewydolności wątroby;
- z wyraźnie nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby (LFT);
- u których całkowita bilirubina >2,0 mg/dl i/lub albumina <3,0 g/dl;
- u których dawka promieniowania pochłonięta przez płuca ≥30 Gy według oszacowania metodą wykorzystującą makroagregaty albuminy znakowane technetem 99m (^{99m}Tc MAA) opisaną w Sekcji 10;
- u których wstępne badanie angiograficzne wykazuje obecność potencjalnych dróg odkładania się mikrosfer w narządach nieprzewidywanych do leczenia, takich jak żołądek, trzustka lub jelita;
- są w ciąży.

7. OSTRZEŻENIA

- **Podanie mikrosfer SIR-Spheres do struktur nieprzewidywanych do leczenia**
Niezamierzone podanie mikrosfer SIR-Spheres do struktur poza wątrobą, takich jak żołądek, dwunastnica, pęcherzyk żółciowy lub trzustka może spowodować uszkodzenie tych struktur przez promieniowanie, w tym między innymi ostry ból brzucha, ostre zapalenie żołądka, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki i wrzody trawienne. Należy stosować angiografię, aby uniknąć podania mikrosfer SIR-Spheres do nieprzewidywanych do leczenia struktur poza wątrobą.
- **Choroba wątroby wywołana radioembolizacją (REILD)**
Podanie zbyt dużej dawki promieniowania do prawidłowego miększu wątroby może spowodować chorobę wątroby wywołaną radioembolizacją (REILD, Radioembolization Induced Liver Disease). Ryzyko wystąpienia REILD może być większe u pacjentów z obecnymi uprzednio chorobami wątroby. W poniższych warunkach klinicznych należy rozważyć obniżenie przepisanej aktywności mikrosfer SIR-Spheres¹:
 - obniżona rezerwa czynnościowa wątroby spowodowana stłuszczeniem, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zapaleniem wątroby lub marskością wątroby;
 - podwyższony bazowy poziom bilirubiny;
 - przebyta resekcja wątroby;

- przebyta terapia celowana wątroby;
- przebyta ogólnoustrojowa chemioterapia i/lub przebyte intensywne leczenie biologiczne.

• Popromienne zapalenie płuc

Wysokie dawki promieniowania ze źródeł implantowanych i/lub nadmierny przeciek do płuca może prowadzić do popromiennego zapalenia płuc. Dawka promieniowania podawana do płuca musi być ograniczona do ≤30 Gy w jednej sesji leczenia, a dawka skumulowana musi być ograniczona do ≤50 Gy.

• Inne rodzaje nowotworów

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa, skuteczności i profilu korzyści/ryzyka stosowania mikrosfer SIR-Spheres w leczeniu nowotworów innych niż podane we wskazaniach.

8. ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego wyrobu u kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią ani u dzieci.
- Bezpośrednio po implantacji mikrosfer SIR-Spheres wykonuje się skan górnej części jamy brzusznej techniką SPECT lub PET. Na skanie SPECT lub PET możliwe będzie wykrycie promieniowania emitowanego przez ⁹⁰Ytrem-90 i potwierdzenie położenia mikrosfer w wątrobie.
- Ten produkt jest promieniotwórczy. Używanie tego wyrobu jest prawnie regulowane i z wyrobem należy postępować zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Należy stosować przyjęte techniki ochrony przed promieniowaniem, aby zabezpieczyć personel przy pracy z izotopem i pacjentem.
- Po leczeniu u pacjentów mogą wystąpić dolegliwości ze strony układu pokarmowego, ale na dzień przed implantacją mikrosfer SIR-Spheres można zastosować inhibitory pompy protonowej (PPI) lub antagonistów receptora histaminergicznego H2 (bloker receptora H-2) i kontynuować ich podawanie odpowiednio do potrzeb w celu ograniczenia powikłań ze strony układu pokarmowego.
- U pacjentów bezpośrednio po podaniu mikrosfer SIR-Spheres może wystąpić ból brzucha i może być konieczne podanie środków przeciwbólowych.
- W testach skórnych na modelu zwierzęcym wykazano, że mikrosfery SIR-Spheres mogą powodować łagodne uczulenie.

9. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Gdy pacjent jest leczony przy zastosowaniu prawidłowej techniki, bez nadmiernej ekspozycji narządów na promieniowanie, typowymi zdarzeniami niepożądanymi po przyjęciu mikrosfer SIR-Spheres są: gorączka, przejściowy spadek poziomu hemoglobiny, przejściowa małopłytkowość, nieznacznie lub umiarkowanie nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (łagodny wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny), ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Potencjalne poważne zdarzenia niepożądane wywołane wysoką dawką promieniowania

Ostre zapalenie trzustki: powoduje natychmiastowe wystąpienie bardzo silnego bólu brzucha. Potwierdzić badaniem SPECT lub PET jamy brzusznej i oznaczyć amylazę w surowicy.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Popromienne zapalenie płuc: objawia się silnym, bezproduktywnym kaszlem. Potwierdzić oznaki zapalenia płuc badaniem rentgenowskim.

Ostre zapalenie żołądka: powoduje ból brzucha. Potwierdzić standardowymi metodami rozpoznawania wrzodów trawiennych.

Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego: powoduje silny ból w górnej części brzucha i może wymagać wycięcia pęcherzyka żółciowego. Potwierdzić odpowiednimi badaniami obrazowymi.

Choroba wątroby wywołana radioembolizacją (REILD): REILD jest rzadkim powikłaniem selektywnej radioterapii wewnętrznej (SIRT, Selective Internal Radiation Therapy). REILD rozpoznaje się na podstawie dobrze zdefiniowanej kombinacji skorelowanych czasowo spostrzeżeń klinicznych, biochemicznych i histopatologicznych. Zwykle objawia się po upływie około 4 do 8 tygodni od procedury SIRT, a jej manifestacją kliniczną jest żółtaczka i wodobrzusze przy braku postępów choroby nowotworowej lub niedrożności dróg żółciowych.

Typowym obrazem biochemicznym REILD jest podwyższony poziom bilirubiny (>3 mg/dl) w niemal wszystkich przypadkach, podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w większości przypadków przy praktycznie niezmiennych poziomach transaminaz (AST i ALT). Typowym obrazem histologicznym preparatu biopsyjnego z wątroby jest wówczas niedrożność zatokowa, która może przypominać chorobę zarostową żył.

REILD może wystąpić zarówno u pacjentów bez marskości wątroby, jak i u pacjentów z marskością.

Profilaktyczne podawanie metyloprednizolonu i kwasu ursodeoksycholowego rozpoczęte w dniu procedury SIRT i kontynuowane przez dwa miesiące może zmniejszyć ryzyko wystąpienia REILD.

W leczeniu REILD można rozważyć stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, ale leczenie kortykosteroidami i heparyną może być skuteczne wyłącznie wtedy, gdy rozpocznie się na bardzo wczesnym etapie choroby. Patrz także Sekcja 7 Ostrzeżenia.

10. KWALIFIKACJA PACJENTÓW I BADANIA PRZED LECZENIEM

Kandydatami do leczenia mikrosferami SIR-Spheres są pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowo-mórkowym (HCC) lub nieoperacyjnymi guzami przerzutowymi pierwotnych nowotworów złośliwych jelita grubego, których choroba jest oporna na chemioterapię lub którzy nie tolerują chemioterapii. O możliwości bezpiecznej resekcji guza/guzów decyduje wynik analizy indywidualnych cech pacjenta, przeprowadzanej na przykład przez interdyscyplinarne konsylium onkologiczne. Oporność na chemioterapię lub nietolerancję chemioterapii stwierdza się po zastosowaniu co najmniej jednego leku lub preparatu biologicznego. Na zastosowaniu selektywnej radioterapii wewnętrznej do kontrolowania choroby w obrębie wątroby mogą potencjalnie skorzystać pacjenci o odpowiedniej budowie anatomicznej układu naczyń wątroby i tkanek otaczających, ze stosunkowo dobrą czynnością lub rezerwą czynnościową wątroby i niewielkim przeciekiem płucnym, pod warunkiem dobrania właściwej aktywności promieniotwórczej.

10.1 Badania wykonywane u pacjenta przed leczeniem mikrosferami SIR-Spheres

Przed leczeniem wykonuje się poniższe badania w celu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mikrosferami żywicznymi SIR-Spheres Y-90 i dobrania właściwej dawki mikrosfer SIR-Spheres do przepisania:

- angiogram wątroby w celu zbadania budowy anatomicznej układu tętnic wątroby;
- skan ^{99m}Tc MAA w celu określenia procentowego przecieku płucnego i oszacowania ekspozycji płuca na dawkę promieniowania;

- badania biochemiczne czynności wątroby;
- badanie CT, PET/CT lub MRI w celu określenia zasięgu choroby oraz objętości guza, płuca i wątroby na potrzeby obliczeń dozymetrycznych.

10.2 Technika wykonywania wewnątrzwartobowego skanu MAA znakowanych technetem

Aby ocenić perfuzję tętniczą wątroby i frakcję znacznika promieniotwórczego, który przejdzie przez wątrobę i odłoży się w płucach:

Wstrzyknąć około 150 MBq ^{99m}Tc MAA do tętnicy wątrobowej przez cewnik.

Używając kamery gamma o dużym polu widzenia, uzyskać obrazy klatki piersiowej i jamy brzusznej (czas akwizycji powinien być taki sam).

Narysować obszary zainteresowania (ROI) obejmujące całą wątrobę i całe płuco, a następnie uzyskać całkowitą liczbę zliczeń dla płuca i wątroby.

10.3 Procedura obliczania przecieku płucnego

Frakcję przecieku płucnego (L) oblicza się ze wzoru:

$$L = \left(\frac{\text{Zliczenia w płucu}}{\text{Zliczenia w wątrobie} + \text{Zliczenia w płucu}} \right)$$

Równanie 1

Dla optymalizacji stosunku ryzyka do korzyści dla pacjentów przyjmujących mikrosfery SIR-Spheres wymagane jest ograniczenie ekspozycji płuca na promieniowanie do ≤ 30 Gy. Przybliżoną ekspozycję płuca na promieniowanie oblicza się z następującego wzoru:

Aktywność, która potencjalnie może dotrzeć do płuca:

$$A_{\text{płuc}} = A_{\text{calk}} \times L$$

Równanie 2

Gdzie:

$A_{\text{płuc}}$ = aktywność w płucu [GBq]

A_{calk} = całkowita przepisana aktywność [GBq]

L = frakcja przecieku płucnego

Wynikowa dawka do płuca przy założeniu danego przecieku aktywności z wątroby do płuca:

$$D_{\text{płuc}} = \frac{49670 \times A_{\text{płuc}}}{M_{\text{płuc}}}$$

Równanie 3

Gdzie:

$D_{\text{płuc}}$ = dawka do płuca [Gy]

$A_{\text{płuc}}$ = aktywność w płucu [GBq]

$M_{\text{płuc}}$ = masa płuca [g]

11. OBLICZANIE INDYWIDUALNEJ DAWKI

Istnieją dwie przyjęte metody obliczania dawki promieniowania podawanej pacjentowi: przy użyciu modelu pola powierzchni ciała i modelu podziału.

11.1 Metoda pola powierzchni ciała

W metodzie pola powierzchni ciała aktywność ^{99m}Tc dobiera się na podstawie wielkości ciała pacjenta i wielkości guza w wątrobie. Metodę pola powierzchni ciała można zastosować w przypadku leczenia jednego płata wątroby oraz całej wątroby.

Decyzję o tym, czy za pomocą mikrosfer SIR-Spheres leczyć jeden płatek, czy całą wątrobę, podejmuje się na podstawie obecności widocznych guzów na obrazach CT lub MR uzyskanych przed leczeniem. Jeśli guzy są widoczne tylko w jednym płacie wątroby, mikrosfery SIR-Spheres podaje się tylko do tego płata, nie narażając kontralateralnego płata na niepotrzebną dawkę promieniowania od wewnątrz.

Najpierw należy obliczyć pole powierzchni ciała z następującego wzoru:

$$\text{Pole pow. ciała} = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Równanie 4

Gdzie:

Pole pow. ciała = pole powierzchni ciała

H = wzrost w metrach

W = masa w kilogramach

11.1.1 Aktywność wg pola powierzchni ciała obliczona dla leczenia całej wątroby / obu płatów

$$A_{\text{Do podania}} = (\text{Pole pow. ciała} - 0,2) +$$

$$\left(\frac{V_{\text{Guza}}}{V_{\text{Guza}} + V_{\text{prawidłowej wątroby}}} \right)$$

Równanie 5

Gdzie:

$A_{\text{Do podania}}$ = aktywność mikrosfer SIR-Spheres do zaimplantowania [GBq]

V_{Guza} = objętość guza

$V_{\text{prawidłowej wątroby}}$ = objętość tkanki niebędącej guzem w leczonej objętości

11.1.2 Aktywność wg pola powierzchni ciała obliczona dla leczenia jednego płata / superselektywnego

U pacjentów, którzy będą poddawani leczeniu jednego płata lub odcinka mikrosferami SIR-Spheres, przepisana aktywność należy zmniejszyć odpowiednio do wielkości leczonej części wątroby.

$$A_{\text{Do podania}} = \left[\text{Pole pow. ciała} - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Guza}}}{V_{\text{Leczonej}}} \right) \right] \times \left(\frac{V_{\text{Leczonej}}}{V_{\text{Wątroby}}} \right)$$

Równanie 6

Gdzie:

$A_{\text{Do podania}}$ = aktywność mikrosfer SIR-Spheres do zaimplantowania [GBq]

V_{Guza} = objętość guza w leczonej objętości (tj. płacie)

V_{Leczonej} = objętość tkanki niebędącej guzem w leczonej objętości (tj. płacie)

$V_{\text{Wątroby}}$ = całkowita objętość całej wątroby, wraz z guzem

Pole pow. ciała = pole powierzchni ciała obliczone wg Wzoru 5

11.2 Model podziału

Ta metoda polega na określeniu dawek promieniowania bezpiecznych dla prawidłowej wątroby i prawidłowego płuca oraz implantowaniu maksymalnej aktywności, która nie spowoduje przekroczenia tych dawek. Dawka podawana do guza nie jest ograniczona.

Model podziału powinien być stosowany, gdy guz jest dobrze wyodrębnioną masą w wątrobie.

Ta technika wymaga wykonania dwóch pomiarów:

- miaru objętości guza i prawidłowej perfundowanej wątroby na skanie CT lub MR;
- miaru — na podstawie badań obrazowych — stosunków aktywności ^{99m}Tc MAA odożonych w guzie, prawidłowej perfundowanej wątrobie i płucu.

Dlatego, aby obliczyć aktywność do zaimplantowania, należy:

- Określić objętości prawidłowej perfundowanej wątroby i guza oraz przeliczyć je na masę².
- Określić objętość płuca i przeliczyć ją na masę³.
- Korzystając ze skanu ^{99m}Tc MAA, określić aktywność w płucu, guzie i perfundowanej prawidłowej wątrobie.
- Określić stosunek aktywności w guzie do aktywności w tkance prawidłowej (TNR, Tumor to Normal Activity Ratio) jako aktywność na jednostkę masy narządu lub tkanki, posługując się następującym równaniem:

$$TNR = \frac{A_{Guza}/M_{Guza}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

= $\frac{\text{średnia liczba zliczeń lub aktywność w guzie}}{\text{średnia liczba zliczeń lub aktywność w perfundowanej prawidłowej wątrobie}}$

Równanie 7

Gdzie:

A_{Guza} = aktywność w guzie

M_{Guza} = masa guza

A_{PNL} = aktywność w perfundowanej prawidłowej wątrobie

M_{PNL} = masa perfundowanej prawidłowej wątroby

Aby obliczyć całkowitą aktywność do zaimplantowania, należy skorzystać z następujących równań. Wymaganą aktywność należy obliczyć z uwzględnieniem dawek do płuca i tkanki prawidłowej jako czynników ograniczających.

$$A_{Do\ podania} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Guza} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Równanie 8

Gdzie:

$A_{Do\ podania}$ = aktywność mikrosfer SIR-Spheres do zaimplantowania [GBq]

D_{PNL} = średnia dawka pochłonięta przez perfundowaną prawidłową wątrobę [Gy]

M_{Guza} = masa guza [g]

M_{PNL} = masa perfundowanej prawidłowej wątroby [g]

L = frakcja przecieku płucnego

i

$$D_{Guza} = TNR * D_{PNL}$$

Równanie 9

Gdzie:

D_{Guza} = pożądana dawka pochłonięta przez guz [Gy]

12. PROCEDURA PRZYGOTOWANIA DAWKI

12.1 Akcesoria dostarczane przez firmę Sirtex:

- Fiolka V i zaślepiona igła 21 G (SIR-V001)
- Pojemnik na fiolkę V (SIR-H001)
- Osłona strzykawki (SIR-S001)

12.2 Dodatkowe potrzebne materiały:

- Woda sterylna do iniekcji
- Dwie igły pobraniowe 25 G z filtrami
- Strzykawka 5 ml
- Waciki nasączone alkoholem
- Kleszczyki
- Kalibrator dawki (komora jonowa)

- Miernik promieniowania
- Zestaw do usuwania wycieków promieniotwórczych

12.3 Procedura przygotowania dawki

- Rozpakować mikrosfery SIR-Spheres, pozostawiając szklaną fiolkę transportową w jej ołowianym pojemniku, i postawić na blacie roboczym.
- Kleszczykami zdjąć środek aluminiowego uszczelnienia ze sterylnej fiołki V i wytrzeć membranę wacikiem nasączonym alkoholem.
- Włożyć fiolkę V do pojemnika na fiolkę V.
- Wprowadzić krótką igłę 25 G z filtrem przez membranę fiołki V, tylko na tyle, by przebiła membranę i utworzyła otwór odpowietrzający.
- Nie wyjmując fiołki transportowej z mikrosferami SIR-Spheres z ołowianego pojemnika, wstrząsać nią w celu odtworzenia zawiesiny mikrosfer SIR-Spheres. Odtworzenie zawiesiny zapewni jednorodność roztworu używanego do przygotowania dawki.
- Otworzyć ołowiany pojemnik i za pomocą kleszczyków wyjąć fiolkę transportową.
- Za pomocą kalibratora dawki określić całkowitą aktywność mikrosfer SIR-Spheres w fiołce transportowej, a następnie umieścić fiolkę transportową z powrotem w ołowianym pojemniku.
- Określić objętość, którą należy pobrać do strzykawki, aby uzyskać aktywność przeznaczoną dla pacjenta.
- Zdjąć środek aluminiowego uszczelnienia z fiołki z mikrosferami SIR-Spheres, przetrzeć membranę wacikiem nasączonym alkoholem.
- Wprowadzić igłę 25 G z filtrem przez membranę fiołki transportowej, aby utworzyć otwór odpowietrzający, nie zbliżając igły do zawartości fiołki transportowej.
- Za pomocą osłoniętej strzykawki z igłą 21 G o długości co najmniej 70 mm przebić membranę fiołki transportowej z mikrosferami SIR-Spheres i kilkakrotnie szybko pobrać i z powrotem wypuścić zawartość, aby dokładnie wymieszać mikrosfery SIR-Spheres.
- Pobrać obliczoną wcześniej objętość do strzykawki.
- Zweryfikować dawkę dla pacjenta w fiołce V, mierząc aktywność w fiołce transportowej za pomocą kalibratora dawki, i w razie potrzeby skorygować.
- Przenieść ilość odpowiadającą aktywności przeznaczonej dla pacjenta do fiołki V z odpowietrzeniem znajdującą się w pojemniku na fiolkę V.
- Wyjąć odpowietrznik i z powrotem szczelnie założyć czarną zatyczkę na otwór.

Aktywność przeznaczona dla pacjenta jest teraz gotowa do przeniesienia do pomieszczenia, w którym będzie odbywać się implantacja mikrosfer SIR-Spheres.

13. PROCEDURA IMPLANTACJI

Przed podjęciem próby implantacji tego wyrobu lekarze muszą zapoznać się z instrukcją szkoleniową aplikacji mikrosfer żywicznych SIR-Spheres wydaną przez Sirtex Medical Pty Ltd.

13.1 Akcesoria dostarczane przez firmę Sirtex:

- Zestaw aplikacyjny (SIR-D001)
- Skrzynka aplikacyjna (SIR-B001)
- Fiolka V (SIR-V001)
- Pojemnik na fiolkę V (SIR-H001)

13.2 Dodatkowe potrzebne materiały:

- Dwie strzykawki 20 ml ze złączem Luer Lock napełnione roztworem niejonowym (5% glukozy/dekstrozy albo woda do iniekcji).
 - Nie używać roztworu soli.
 - W przypadku zastosowania 5-procentowego roztworu dekstrozy/ glukozy do implantacji wyrobu SIR-Spheres u pacjenta z cukrzycą należy monitorować pacjenta pod kątem hiperglikemii.
- Jedna strzykawka 20 ml ze złączem Luer Lock napełniona niejonowym środkiem kontrastowym
- Mikrocewnik
 - Mikrocewniki powinny mieć średnicę wewnętrzną co najmniej 0,53 mm (0,021") i końcówkę pod kątem 45° dla naczyń z wejściem pod kątem 90°.
- Sterylny materiał pochłaniający do ochrony aparatu do angiografii
- Waciki nasączone alkoholem
- Kleszczyki hemostatyczne lub szczypce
- Miernik promieniowania
- Zestaw do usuwania wycieków promieniotwórczych

13.3 Procedura implantacji

Przeszkolony radiolog interwencyjny wprowadza cewnik do tętnicy wątrobowej, kierując się obrazem rentgenowskim. Ta metoda umożliwia pełne i dokładne sterowanie położeniem cewnika oraz umożliwia bieżące sprawdzanie jego położenia w trakcie całej procedury implantacji.

Niezwykle istotne jest, aby mikrosfery SIR-Spheres nie zostały wprowadzone do innych narządów, zwłaszcza do trzustki, żołądka lub dwunastnicy. Jeśli istnieje jakiekolwiek ryzyko, że mikrosfery SIR-Spheres zejdą do tętnicy żołądkowo-dwunastniczej (GDA), nie wolno kontynuować implantacji. Wskazana może być embolizacja naczyń powodujących przeciek za pomocą spiral wewnątrznaczyniowych lub innego środka w celu zapobieżenia przepływowi mikrosfer SIR-Spheres do narządów nieprzewidzianych do leczenia.

Uwaga: Praktycznie wszystkie powikłania stosowania mikrosfer SIR-Spheres są skutkiem niezamierzonego podania mikrosfer SIR-Spheres do małych naczyń krwionośnych biegnących do trzustki, żołądka lub dwunastnicy.

W trakcie zabiegu radiolog musi regularnie sprawdzać położenie cewnika, upewniając się, że pozostaje on we właściwym położeniu i że mikrosfery SIR-Spheres nie cofają się do innych narządów. W tym celu podczas podawania mikrosfer SIR-Spheres wstrzykuje się środek kontrastowy przez port linii B zestawu aplikacyjnego SIR-Spheres. Nie wolno podawać środka kontrastowego przez port linii D.

Mikrosfery SIR-Spheres należy podawać powoli, z natężeniem nie większym niż 5 ml na minutę. Szybkie podawanie może spowodować powstanie bardziej stężonej zawiesiny mikrosfer SIR-Spheres, która spowoduje zatkanie mikrocewnika lub cofnie się w dół tętnicy wątrobowej i do innych narządów. Po zakończeniu procedury cewnik jest wyjmowany.

14. DEMONTAŻ

- Po zakończeniu wlewu zdjąć pokrywkę ze skrzynki aplikacyjnej.
- Nie odłączać cewnika pacjenta od zestawu drenów.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- Ostrożnie wyjąć cewnik — wciąż podłączony do zestawu aplikacyjnego — z ciała pacjenta. Wyjmując cewnik i manipulując nim, zachowywać ostrożność, ponieważ może on być skażony promieniotwórczo. Zwinąć cewnik i owinąć sterylnym ręcznikiem.
- Nie rozłączając żadnych elementów, wepchnąć igły za pomocą kleszczyków hemostatycznych do osłoniętej fiolki V I umieścić ją (razem ze wszystkimi potencjalnie skażonymi akcesoriami używanymi w zabiegu) w pojemniku przeznaczonym na materiały promieniotwórcze.
- Materiały promieniotwórcze muszą być przechowywane zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi przechowywania takich materiałów.

15. SPRZĄTANIE I UTYLIZACJA ODPADÓW

- Po przygotowaniu i podaniu dawki należy za pomocą odpowiedniego miernika promieniowania skontrolować sprzęt i ludzi, aby objąć kontrolą jakiegokolwiek skażenia.
- Jeśli akcesoria przeznaczone do wielokrotnego użycia (np. osłona strzykawki lub skrzynka aplikacyjna) są w widoczny sposób zanieczyszczone, należy oczyścić ich powierzchnie, natryskując roztwór czyszczący (0,5-procentowy roztwór podchlorynu sodu NaOCl), tak by były w całości mokre. Pozostawić na 1 minutę. Wycierać miękką ściereczką aż do usunięcia wszystkich widocznych zanieczyszczeń.
- Aby przeprowadzić dezynfekcję, spryskać wszystkie powierzchnie 0,5-procentowym roztworem NaOCl z odległości 15–20 cm (6–8 cali), tak by były w całości mokre. Pozostawić na co najmniej 1 minutę. Następnie wytrzeć miękką ściereczką, aby usunąć wszelkie pozostałości.
- Nie używać środków czyszczących na bazie alkoholu ani środków ściernych na akcesoriach do wielokrotnego użycia.
- Nie podejmować prób sterylizacji cieplnej akcesoriów do wielokrotnego użycia.
- Materiały skażone promieniotwórczo muszą zostać zutylizowane zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi utylizacji substancji promieniotwórczych.

16. BEZPIECZEŃSTWO RADIOLOGICZNE

Należy przestrzegać określonych przepisami prawa i regulaminami wewnętrznymi wytycznych dotyczących implantacji i opieki po implantacji. Podczas pracy z mikroferami SIR-Spheres musi być zawsze dostępny prawidłowo skalibrowany miernik promieniowania umożliwiający wykrycie i ograniczenie ewentualnego skażenia promieniotwórczego.

Poniżej przedstawiono przykładowe poziomy ekspozycji personelu zmierzone metodą termoluminescencyjną (TLD).

Tabela 1 — Ekspozycja na dawkę podczas przygotowania implantacji dla jednego pacjenta (technik)

	Tułów mSv (mrem)	Soczewka oka mSv (mrem)	Dłonie mSv (mrem)
Dawka do tkanek na małej głębokości (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dawka do tkanek na dużej głębokości (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Przy założeniu manipulacji wyrobem o aktywności 3 GBq i czasu przygotowania wynoszącego 30 minut. Dozymetry TLD były założone w okolicy miednicy, na kieszonce koszuli i na palcu używanym do manipulacji.

Tabela 2 — Ekspozycja na dawkę podczas procedury implantacji u jednego pacjenta (lekarz)

	Tułów mSv (mrem)	Soczewka oka mSv (mrem)	Dłonie mSv (mrem)
Dawka do tkanek na małej głębokości (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dawka do tkanek na dużej głębokości (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Przy założeniu średniej dawki podawanej pacjentowi wynoszącej około 2 GBq i czasu iniekcji dawki wynoszącego 20 minut.

Ekspozycja na dawkę od pacjentów, którym implantowano średnio 2,1 GBq, po około 5–6 godzinach od implantacji w następujących odległościach od brzucha pacjenta:

Tabela 3 — Ekspozycja po implantacji

Odległość	Ekspozycja
0,25 m	18,8 µSv/godz.
0,5 m	9,2 µSv/godz.
1,0 m	1,5 µSv/godz.
2,0 m	0,4 µSv/godz.
4,0 m	<0,1 µSv/godz.

17. KOREKTA O ROZPAD

Fizyczny okres połowicznego rozpadu itru-90 wynosi 64,1 godziny. Przygotowując dawkę dla pacjenta, należy uwzględnić współczynniki rozpadu promieniotwórczego, aby obliczyć rzeczywistą aktywność promieniotwórczą.

Tabela 4 — Współczynniki rozpadu mikrofer SIR-Spheres

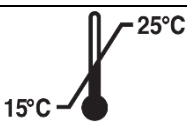
Godziny	Współczynnik rozpadu
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Przeostrożenie: Czas pierwszej kalibracji należy przeliczyć na czas lokalny użytkownika.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Szwajcaria

TABELA SYMBOLI	
SYMBOL	ZNACZENIE SYMBOLU
	Producent
	Data produkcji
	Zajrzyj do instrukcji używania
	Przeostrożenie
	Użyć do daty
	Numer serii lub partii
	Numer katalogowy
	Numer seryjny
	Ilość
	Sterylizowano radiacyjnie
	Sterylizowano parą
	Promieniowanie jonizujące
	Tylko do jednorazowego użycia. Oznacza wyrób medyczny przewidziany do użycia u jednego pacjenta w trakcie jednej procedury.

SYMBOL	ZNACZENIE SYMBOLU
	Nie sterylizować ponownie
	Produkt nie zawiera w swoim składzie lateksu kuczuku naturalnego
	Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone
	Chronić przed wilgocią
	Ograniczenie temperatury
R_x ONLY	Przeostoga: Prawo federalne (USA) zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie przez lekarza lub na zlecenie lekarza lub innej osoby wykonującej zawód medyczny posiadającej odpowiednie uprawnienia
	Importer
CH REP	Upoważniony przedstawiciel w Szwajcarii
EC REP	Upoważniony przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej
CE 2797	Znak CE + numer identyfikacyjny jednostki notyfikowanej



Microesferas SIR-Spheres® (microesferas de itrio-90) SIR-Y001

PORTUGUESE

1. DESCRIÇÃO

As microesferas SIR-Spheres consistem em microesferas biocompatíveis que contêm itrio-90. O itrio-90 é um isótopo de emissão de radiação beta pura de alta energia, sem emissão primária de radiação gama. A energia máxima das partículas beta é de 2,27 MeV com uma média de 0,93 MeV. A semivida é de 64,1 horas. A amplitude máxima de emissões nos tecidos é de 11 mm com uma média de 2,5 mm.

As microesferas SIR-Spheres são implantadas nos tumores hepáticos através de injeção na artéria hepática, usando um cateter. As microesferas SIR-Spheres distribuem-se de forma não uniforme no fígado devido às características fisiológicas únicas do fluxo arterial hepático, à proporção de tumor para fígado normal da vascularidade do tecido e ao tamanho do tumor. O tumor tem geralmente uma densidade mais elevada por unidade de distribuição das microesferas SIR-Spheres do que o fígado normal. A densidade das microesferas SIR-Spheres no tumor pode ser até 5 ou 6 vezes a encontrada no tecido hepático normal. Em geral, 1 GBq (27 mCi) de itrio-90/kg de tecido fornece 49,67 Gy de dose de radiação. Depois de as microesferas SIR-Spheres serem implantadas no fígado, não são metabolizadas nem excretadas e ficam permanentemente no fígado. Cada dispositivo destina-se a ser utilizado por um único doente.

2. FINALIDADE

As microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 destinam-se a ser implantadas em tumores hepáticos através da artéria hepática.

3. INDICAÇÕES

As microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 são indicadas para o tratamento de carcinoma hepatocelular irrissecável (CHI) e neoplasias hepáticas metastáticas irrissecáveis com origem em cancro colorretal primário em indivíduos refratários ou intolerantes a quimioterapia.

4. APRESENTAÇÃO

As microesferas SIR-Spheres são fornecidas num frasco com água para injetáveis. Cada frasco contém 3 GBq de Y-90 $\pm$ 10% (no momento da calibração) até um total de 5 cc de água para injetáveis. Cada frasco contém 40-80 milhões de microesferas, com um diâmetro entre os 20 e os 60 micrómetros. O frasco é enviado no interior de um recipiente de chumbo com uma espessura mínima de 6,4 mm. A embalagem consiste num frasco de vidro de microesferas SIR-Spheres com tampa de engaste dentro de um recipiente de chumbo e num folheto informativo dentro da embalagem de acondicionamento Tipo A.

As atividades específicas do doente são preparadas em conformidade com a Secção 11.

O frasco e o seu conteúdo devem ser armazenados dentro do respetivo recipiente de transporte à temperatura ambiente (15-25 °C; 59-77 °F).

A data de calibração (para conteúdo radioativo) e a informação sobre a validade encontram-se impressas no rótulo do frasco. A vida útil das microesferas SIR-Spheres termina 24 horas após o momento da calibração.

5. ACESSÓRIOS

Os acessórios que podem ser utilizados para a preparação da dose e o procedimento de implantação incluem:

- Conjunto de administração (SIR-D001)
- Frasco ventilado e agulha de 21 G com tampa (SIR-V001)
- Suporte para frasco ventilado (SIR-H001)
- Caixa de administração (SIR-B001)
- Blindagem de seringa (SIR-S001)

Estes acessórios foram desenhados para proteger o utilizador durante a preparação da dose, bem como para proteger o utilizador e o doente durante o procedimento de implantação. As Secções 12 a 15 indicam precauções de segurança adicionais para os utilizadores assegurarem que a exposição à radiação se mantém tão baixa quanto seja razoável conseguir.

6. CONTRAINDICAÇÕES

As microesferas SIR-Spheres estão contraindicadas em doentes que tenham:

- sido previamente submetidos a radioterapia hepática por feixe externo
- ascite ou insuficiência hepática clínica
- testes acentuadamente anómalos da função hepática
- bilirrubina total > 2,0 mg/dL e/ou albumina < 3,0 g/dL
- $\geq$ 30 Gy de dose de radiação absorvida nos pulmões, conforme estimado pelo estudo de macroagregados de albumina radiomarcados com tecnécio-99 m (MAA ^{99m}Tc), conforme descrito na Secção 10
- angiograma pré-avaliação que demonstre potenciais vias para a deposição de microesferas em órgãos não-alvo, como por exemplo o estômago, pâncreas ou intestino
- estejam grávidas

7. ADVERTÊNCIAS

• Administração não-alvo de microesferas SIR-Spheres

A administração inadvertida de microesferas SIR-Spheres em estruturas extra-hepáticas, como por exemplo o estômago, duodeno, vesícula biliar ou pâncreas pode originar lesão por radiação nestas estruturas, incluindo, entre outras, dor abdominal aguda, gastrite aguda, colecistite aguda, pancreatite aguda e úlcera péptica. Terá de se empregar uma técnica angiográfica que impeça a administração não-alvo de microesferas SIR-Spheres em quaisquer estruturas extra-hepáticas.

• Doença hepática induzida por radioembolização

A administração de radiação excessiva no parênquima hepático normal pode originar doença hepática induzida por radioembolização. O risco de doença hepática induzida por radioembolização também pode ser aumentado em doentes com doença hepática preexistente. Deve considerar-se a redução da atividade prescrita das microesferas SIR-Spheres nas seguintes situações clínicas¹:

- Reserva funcional hepática reduzida devido a esteatose, esteato-hepatite, hepatite ou cirrose

- Nível de bilirrubina basal elevado
- Ressecção hepática prévia
- Terapêutica hepática dirigida prévia
- Tratamento prévio extenso com quimioterapia sistémica e/ou terapêuticas biológicas

• Pneumonite por radiação

Níveis elevados de radiação implantada e/ou shunting excessivo no pulmão podem levar a pneumonite por radiação. A dose de radiação pulmonar terá de ser limitada a $\leq$ 30 Gy para cada sessão de tratamento e a $\leq$ 50 Gy de dose cumulativa.

• Outros tipos de tumores

A segurança, desempenho e perfil de benefício-risco das microesferas SIR-Spheres não foram ainda estabelecidos para o tratamento de tipos particulares de tumores fora das indicações de utilização.

8. PRECAUÇÕES

- A segurança e a eficácia deste dispositivo em mulheres grávidas, mães em amamentação ou crianças não foram estabelecidas.
- Um exame SPECT ou PET da região abdominal superior a ser realizado imediatamente após a implantação das microesferas SIR-Spheres. O exame SPECT ou PET detetará a radiação do itrio-90 para confirmar a colocação das microesferas no fígado.
- Este produto é radioativo. A utilização deste dispositivo encontra-se regulamentada e terão de seguir-se os regulamentos locais ao manusear este dispositivo.
- Devem utilizar-se técnicas aceites de proteção contra a radiação para proteger o pessoal ao manusear quer o isótopo quer o doente.
- Os doentes podem apresentar problemas gástricos após o tratamento, mas podem utilizar-se inibidores da bomba de prótons (IBP) ou antagonistas dos receptores H2 da histamina (agentes bloqueadores H-2) no dia anterior à implantação das microesferas SIR-Spheres e podem continuar-se conforme o necessário para reduzir as complicações gástricas.
- Os doentes podem apresentar dor abdominal imediatamente após a administração das microesferas SIR-Spheres, podendo ser necessários analgésicos.
- As microesferas SIR-Spheres demonstraram um ligeiro potencial de sensibilização quando testadas dermicamente num modelo animal.

9. ACONTECIMENTOS ADVERSOS

Quando o doente é tratado com uma técnica adequada, sem radiação excessiva aplicada em nenhum órgão, os acontecimentos adversos frequentes após receber as microesferas SIR-Spheres consistem em febre, descida transitória da hemoglobina, trombocitopenia transitória, anomalia ligeira a moderada dos testes da função hepática (aumento ligeiro da aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina), dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Acontecimentos adversos potencialmente graves devido a radiação elevada

Pancreatite aguda: causa dor abdominal grave imediata. Verificar por exame SPECT ou PET abdominal e realizar teste de amilase sérica.

Pneumonite por radiação: causa tosse não produtiva excessiva. Verificar evidências de pneumonite através de radiografia.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Gastrite aguda: causa dor abdominal. Verificar através de métodos normalizados para diagnosticar ulceração gástrica.

Colecistite aguda: causa dor abdominal superior significativa e pode ser necessária colecistectomia para a resolução. Verificar através de estudos imagiológicos adequados.

Doença hepática induzida por radioembolização: a doença hepática induzida por radioembolização é uma complicação rara após a radioterapia interna seletiva. A doença hepática induzida por radioembolização caracteriza-se por uma constelação bem definida de achados temporais, clínicos, bioquímicos e histopatológicos. Manifesta-se tipicamente cerca de 4 a 8 semanas após a radioterapia interna seletiva e caracteriza-se clinicamente por icterícia e ascite na ausência de progressão tumoral ou obstrução do ducto biliar.

A imagem bioquímica típica da doença hepática induzida por radioembolização consiste em bilirrubina elevada (> 3 mg/dL) em quase todos os casos, fosfatase alcalina (ALP) elevada e gama-glutamil transpeptidase (GGT) na maioria dos casos, acompanhada por praticamente uma ausência de alteração nas transaminases (AST e ALT). Caso se proceda a uma biopsia hepática, o aspeto histológico típico é o de obstrução sinusoidal que pode assemelhar-se a doença veno-oclusiva.

A doença hepática induzida por radioembolização pode ocorrer tanto em doentes não cirróticos como em doentes cirróticos.

O tratamento profilático com metilprednisolona e ácido ursodesoxicólico iniciado no dia da radioterapia interna seletiva e continuado durante dois meses pode reduzir a incidência de doença hepática induzida por radioembolização.

No tratamento da doença hepática induzida por radioembolização, também pode considerar-se a heparina de baixo peso molecular, mas tanto os corticosteroides como a heparina só poderão ser úteis se começados numa fase muito precoce do curso da doença. Consultar também a **Secção 7 Advertências**.

10. SELEÇÃO DOS DOENTES E TESTES NO PRÉ-TRATAMENTO

Os doentes com carcinoma hepatocelular irrissecável (CHI) e neoplasias hepáticas metastáticas irrissecáveis com origem em cancro colorretal primário, refratários ou intolerantes a quimioterapia, podem ser considerados para tratamento com microesferas SIR-Spheres. A capacidade de proceder à ressecção do(s) tumor(es) em segurança é determinada pela análise das características individuais do doente, por exemplo durante uma reunião multidisciplinar sobre o tumor. Os doentes consideram-se como sendo refratários ou intolerantes à quimioterapia após pelo menos um fármaco ou medicamento biológico. O benefício potencial da radioterapia interna seletiva para o controlo da doença no âmbito do fígado é concretizado em doentes com uma anatomia vascular adequada do fígado e tecidos circundantes, função hepática relativamente boa ou reserva hepática funcional, *shunt* reduzido para o pulmão e prescrição de atividade adequada.

10.1 Testes do doente antes do tratamento com microesferas SIR-Spheres

Antes do tratamento procede-se aos testes seguintes, para assegurar que o doente é adequado para o tratamento com as microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 e determinar a dose adequada de SIR-Spheres a prescrever:

- Angiografia hepática para estabelecer a anatomia arterial do fígado
- Exame MAA com ^{99m}Tc para determinar a percentagem de *shunt* pulmonar, para avaliar a dose de exposição dos pulmões à radiação

- Testes bioquímicos da função hepática
- TC, PET/TC, ou RM para determinar a extensão da doença e os volumes pulmonar, tumoral e hepático para cálculos de dosimetria

10.2 Técnica de realização do exame MAA com tecnécio intra-hepático

Para avaliar a perfusão arterial do fígado e a fração de marcador radiofarmacêutico que irá passar através do fígado e alojar-se nos pulmões:

Injetar cerca de 150 MBq de MAA com ^{99m}Tc na artéria hepática através de um cateter.

Utilizar uma câmara gama com um campo de visão grande e obter imagens do tórax e abdómen (com o mesmo tempo de aquisição).

Desenhar a região de interesse em redor de todo o fígado e todo o pulmão e obter as contagens totais para o pulmão e o fígado.

10.3 Procedimento de cálculo do *shunt* pulmonar

Calcule a fração de *shunt* pulmonar (L) usando a fórmula seguinte:

$$L = \left(\frac{\text{Contagens pulmonares}}{\text{Contagens hepáticas} + \text{Contagens pulmonares}} \right)$$

Equação 1

Para otimizar o risco relativamente ao benefício para os doentes que recebem microesferas SIR-Spheres, é necessário limitar a exposição dos pulmões à radiação para um valor ≤ 30 Gy. O cálculo da exposição estimada dos pulmões à radiação é dado pela seguinte fórmula:

Atividade que pode potencialmente chegar ao pulmão:

$$A_{\text{pulmão}} = A_{\text{total}} \times L$$

Equação 2

Em que:

- $A_{\text{pulmão}}$ = atividade pulmonar [GBq]
- A_{total} = atividade total prescrita [GBq]
- L = fração de *shunt* pulmonar

A dose pulmonar resultante, considerando que uma dada quantidade de atividade provém do *shunt* do fígado para o pulmão:

$$D_{\text{lung}} = \frac{49670 \times A_{\text{pulmão}}}{M_{\text{pulmão}}}$$

Equação 3

Em que:

- $D_{\text{pulmão}}$ = dose pulmonar [Gy]
- $A_{\text{pulmão}}$ = atividade pulmonar [GBq]
- $M_{\text{pulmão}}$ = massa do pulmão [g]

11. CÁLCULO DA DOSE INDIVIDUAL

Existem dois métodos aceites de cálculo da dose de radiação do doente, que são: o modelo da área de superfície corporal (*Body Surface Area* – BSA) e o modelo de partição.

11.1 Método da área de superfície corporal (BSA)

O método BSA varia a atividade do ^{90}Y de acordo com o tamanho do doente e o tamanho do tumor dentro do fígado. O método BSA pode ser utilizado ao tratar o volume de um único lóbulo tratado, bem como o volume do fígado por inteiro.

A abordagem do tratamento lombar comparativamente ao tratamento do fígado por inteiro com microesferas SIR-Spheres baseia-se na presença de tumores visíveis no TC pré-tratamento ou na imagiologia por RM. Se as neoplasias hepáticas apenas forem visíveis num dos lóbulos, as microesferas SIR-Spheres devem ser administradas apenas nesse lóbulo, poupando assim o lóbulo contralateral à radiação interna desnecessária.

Primeiro terá de se determinar a área da superfície corporal (BSA), calculada a partir da equação seguinte:

$$BSA = 0,20247 \times A^{0,725} \times P^{0,425}$$

Equação 4

Em que:

- BSA = área de superfície corporal
- A = altura em metros
- P = peso em quilogramas

11.1.1 Cálculo da atividade prescrita segundo o método BSA para tratamento do fígado total/tratamento bilobular

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) \times \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{fígado normal}}} \right)$$

Equação 5

Em que:

- A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]
- V_{Tumor} = volume do tumor
- $V_{\text{fígado normal}}$ = volume de tecido não tumoral no volume tratado

11.1.2 Cálculo da atividade prescrita segundo o método BSA para tratamento lobular ou super-seletivo

Nos doentes que recebem tratamento lobular ou segmentar com microesferas SIR-Spheres, a atividade prescrita terá de ser reduzida em conformidade com o tamanho da porção de fígado a tratar.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tratado}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Tratado}}}{V_{\text{Fígado}}} \right]$$

Equação 6

Em que:

- A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]
- V_{Tumor} = volume do tumor no volume (ou seja, lóbulo) tratado
- V_{Tratado} = volume de tecido não tumoral no volume (ou seja, lóbulo) tratado
- $V_{\text{Fígado}}$ = volume total do fígado por inteiro, incluindo o tumor
- BSA = área de superfície corporal segundo a Equação 5

11.2 Modelo de partição

Este método envolve a seleção de doses de radiação seguras para o fígado e pulmão normais e a implantação da atividade máxima não irá ultrapassar esses limites. A dose recebida pelo tumor não tem limite superior.

O modelo de partição só deve ser utilizado quando a massa tumoral for uma área distinta no interior do fígado. A técnica requer a realização de duas medições:

1. medição do volume do tumor e do fígado normal perfundido (*perfused normal liver*, PNL), determinado a partir de um exame de TC ou RM;
2. medição das proporções de atividade dos MAA com ^{99m}Tc que se aloja no tumor, fígado normal perfundido e pulmões, conforme determinado a partir do exame gama.

Por conseguinte, para calcular a atividade a ser implantada, é necessário:

- determinar os volumes do fígado normal perfundido e do tumor e converter cada um dos volumes em massa²
- determinar o volume do pulmão e converter em massa³
- usando o exame de MAA com ^{99m}Tc, determinar a atividade no pulmão, no tumor e no fígado normal perfundido
- determinar a proporção de atividade do tumor para a atividade no tecido normal (*Tumor to Normal Activity Ratio*, TNR), calculada como atividade por unidade de massa de órgão ou tecido, usando a equação seguinte:

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

= $\frac{\text{contagens ou atividade média no tumor}}{\text{contagens ou atividade média no fígado normal perfundido}}$

Equação 7

Em que:

A_{Tumor} = Atividade no tumor

M_{Tumor} = Massa do tumor

A_{PNL} = Atividade no fígado normal perfundido

M_{PNL} = Massa do fígado normal perfundido

Utilize as equações seguintes para calcular a atividade total a ser implantada. A atividade necessária deve ser calculada para acomodar as doses no pulmão e no tecido normal como fatores limitadores.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Equação 8

Em que:

A_{Admin} = atividade das SIR-Spheres a implantar [GBq]

D_{PNL} = Dose média absorvida no fígado normal perfundido [Gy]

M_{Tumor} = Massa do tumor [g]

M_{PNL} = Massa do fígado normal perfundido [g]

L = Fração de *shunt* pulmonar

e,

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Equação 9

Em que:

D_{Tumor} = Dose absorvida pretendida para o tumor [Gy]

12. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO DA DOSE

12.1 Acessórios fornecidos pela Sirtex:

- Frasco ventilado e agulha de 21 G com tampa (SIR-V001)
- Suporte para frasco ventilado (SIR-H001)
- Blindagem de seringa (SIR-S001)

12.2 Materiais adicionais necessários:

- Água esterilizada para injetáveis
- Duas agulhas ventiladas de 25 G com filtros
- Seringa de 5 mL
- Zaragatoas com álcool
- Pinça
- Calibrador de dose (câmara iônica)
- Medidor de radiação
- Kit para derrame de radiação

12.3 Procedimento de preparação da dose

- Desembale as microesferas SIR-Spheres, deixando o frasco de transporte de vidro no recipiente de chumbo e colocar na bancada.
- Retire o centro do selo de alumínio do frasco ventilado estéril com uma pinça, e limpe o septo com uma zaragatoa com álcool.
- Coloque o frasco ventilado no suporte para frasco ventilado.
- Insira uma agulha de 25 curta com filtro através do septo do frasco ventilado até perfurar o septo, para criar um orifício de ventilação.
- Deixando o frasco de transporte das microesferas SIR-Spheres no recipiente de chumbo, agite para ressuspender as microesferas SIR-Spheres. A ressuspensão assegura uma solução homogênea para a preparação da dose.
- Abra o recipiente de chumbo e retire o frasco de transporte usando uma pinça.
- Determine a atividade total das microesferas SIR-Spheres no frasco de transporte usando um calibrador de dose e em seguida volte a colocar o frasco de transporte no recipiente de chumbo.
- Determine o volume a ser colhido para fornecer a atividade específica pretendida para o doente.
- Remova o selo de alumínio do frasco de transporte das microesferas SIR-Spheres e limpe o septo com uma zaragatoa com álcool.
- Insira uma agulha de 25 G com filtro através do septo do frasco de transporte para criar um orifício de ventilação, certificando-se de que a agulha está dentro do conteúdo do frasco de transporte.
- Utilize uma seringa blindada com uma agulha de 21 G com filtro e comprimento mínimo de 70 mm para perfurar o septo do frasco de transporte das microesferas, retirando e avançando rapidamente, várias vezes, para misturar totalmente as microesferas SIR-Spheres.
- Retire o volume pré-calculado.
- Confirme a dose do doente no frasco ventilado, voltando a medir a atividade no frasco de transporte com o calibrador de dose e corrigindo a dose, se necessário.
- Transfira a atividade específica do doente para o frasco ventilado no suporte para frasco ventilado.
- Retire o orifício de ventilação e coloque bem a rolha preta na abertura

A atividade específica do doente está agora pronta para ser transportada até à sala de implantação das microesferas SIR-Spheres.

13. Procedimento de implantação

Antes de tentar implantar este dispositivo, os médicos terão de consultar o Manual de Formação da Sirtex Medical Limited para administração das microesferas de resina SIR-Spheres.

13.1 Acessórios fornecidos pela Sirtex:

- Conjunto de administração (SIR-D001)
- Caixa de administração (SIR-B001)
- Frasco ventilado (SIR-V001)
- Suporte para frasco ventilado (SIR-H001)

13.2 Materiais adicionais necessários:

- Duas seringas luer-lock de 20 mL cheias de solução não iônica (seja glicose/dextrose a 5% ou água para injetáveis).
 - Não utilizar soro fisiológico
 - Os doentes com diabetes devem ser monitorizados quanto a hiperglicemia caso se utilize dextrose/glicose a 5% para implantar as SIR-Spheres
- Uma seringa luer-lock de 20 mL cheia de contraste não iônico
- Microcateter
 - Os microcateteres devem ter um diâmetro interno de pelo menos 0,021" (0,53 mm) e uma configuração com ponta a 45° para recipientes com um ângulo de origem a 90°.
- Material absorvente esterilizado para proteção do estudo angiográfico
- Zaragatoas com álcool
- Pinça ou hemóstato
- Medidor de radiação
- Kit para derrame de radiação

13.3 Procedimento de implantação

O cateter da artéria hepática é inserido por um radiologista de intervenção com a devida formação, sob orientação radiográfica. Este método permite controlar totalmente a localização exata do cateter e verificar a posição do cateter ao longo do procedimento de implantação.

É essencial que as microesferas SIR-Spheres não sejam administradas a outros órgãos, em particular ao pâncreas, ao estômago ou ao duodeno. Se existir alguma possibilidade de as microesferas SIR-Spheres passarem para a artéria gastro-duodenal, a implantação não pode prosseguir. Pode ser preferível obstruir os vasos de *shunting* com uma espiral intraluminal ou outro agente para impedir o fluxo das microesferas SIR-Spheres para órgãos não-alvo.

Nota: praticamente todas as complicações decorrentes das microesferas SIR-Spheres derivam da administração accidental das microesferas SIR-Spheres para pequenos vasos sanguíneos que nutrem o pâncreas, o estômago ou o duodeno.

O radiologista tem de verificar repetidamente a posição do cateter durante o procedimento, para se certificar de que se mantém na posição correta e que não ocorre refluxo das microesferas SIR-Spheres para outros órgãos. Isto é realizado mediante injeção de meio de contraste através do acesso da linha B do conjunto de administração SIR-Spheres durante a administração das micro-esferas SIR-Spheres. O contraste não pode ser administrado no acesso da linha D.

As microesferas SIR-Spheres terão de ser administradas lentamente, a uma velocidade não superior a 5 ml por minuto. A administração rápida pode resultar numa suspensão mais concentrada de SIR-Spheres, o que pode causar bloqueio no microcateter ou refluxo de volta para a artéria hepática e para outros órgãos. O cateter é removido após a conclusão do procedimento.

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

14. DESMONTAGEM

- Uma vez terminada a perfusão, retire a tampa da caixa de administração.
- Não desconecte o cateter do doente do conjunto de tubos.
- Retire cuidadosamente o cateter do doente, enquanto este ainda está ligado ao conjunto de administração. Tenha cuidado ao remover e manusear o cateter, uma vez que pode estar contaminado com radioatividade. Enrole o cateter e embrulhe numa toalha esterilizada.
- Deixando tudo ligado, utilize um hemostático para empurrar as agulhas para baixo para o frasco ventilado blindado e coloque (juntamente com todos os acessórios do procedimento potencialmente contaminados) no recipiente de material radioativo designado para o efeito.
- Os materiais radioativos terão de ser armazenados em conformidade com os regulamentos locais que governam o armazenamento de materiais radioativos.

15. LIMPEZA E ELIMINAÇÃO DE RESÍDUOS

- Após a preparação e administração da dose, meça o equipamento e as pessoas utilizando um medidor de radiação adequado, para assegurar que toda a contaminação está contida.
- Se os acessórios reutilizáveis (ou seja, a seringa blindada ou a caixa de administração) estiverem visivelmente sujos, limpe as superfícies pulverizando com solução de limpeza (hipoclorito de sódio [NaOCl] a 0,5%) até estarem bem molhados. Deixe repousar durante 1 minuto. Limpe com um pano macio até toda a sujidade visível ser retirada.
- Para desinfetar, pulverize todas as superfícies com solução de NaOCl a 0,5%, a uma distância de 15 a 20 cm, até estarem bem molhadas. Deixe repousar durante pelo menos 1 minuto. Em seguida limpe com um pano macio para remover todos os resíduos.
- Não utilize agentes de limpeza à base de álcool ou abrasivos nos acessórios reutilizáveis.
- Não tente esterilizar pelo calor os acessórios reutilizáveis.
- Os materiais que estejam contaminados com material radioativo terão de ser eliminados em conformidade com os regulamentos locais que governam a eliminação de materiais radioativos.

16. SEGURANÇA DA RADIAÇÃO

Devem seguir-se diretrizes regulamentares e locais para uso de radiação relativamente aos cuidados na implantação e pós-implantação. Ao manusear as SIR-Spheres, terá de estar sempre disponível um medidor de radiação devidamente calibrado para identificar e controlar os potenciais riscos de contaminação radioativa.

Em seguida encontra-se um exemplo de exposições medidas no pessoal através de dosimetria por termoluminescência.

Tabela 1 – Dose de exposição por doente para a preparação do implante (técnico de radiologia)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Mãos mSv (mrem)
Dose superficial (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dose profunda (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Pressupõe o manuseamento de um dispositivo de 3 GBq e um tempo de preparação da dose de 30 minutos. Os dosímetros de termoluminescência foram usados junto à bacia, na lapela da camisa e no dedo de trabalho.

Tabela 2 – Dose de exposição por doente para a preparação do implante (médico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Mãos mSv (mrem)
Dose superficial (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dose profunda (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Pressupõe uma dose média por doente de cerca de 2 GBq e um tempo de injeção de 20 minutos.

Dados de exposição de doentes implantados com uma média de 2,1 GBq aproximadamente 5-6 horas pós-implantação nas seguintes distâncias em relação ao abdómen do doente:

Tabela 3 – Exposição pós-implantação

Distância	Exposição
0,25 m	18,8 µSv/hr
0,5 m	9,2 µSv/hr
1,0 m	1,5 µSv/hr
2,0 m	0,4 µSv/hr
4,0 m	< 0,1 µSv/hr

17. CORREÇÃO PARA O DECAIMENTO

A semivida física do itrio-90 é de 64,1 horas. Devem aplicar-se os fatores de decaimento radioativo no momento da preparação da dose do doente, para calcular o valor real de radioatividade presente.

Tabela 4 – Fatores de decaimento das microesferas SIR-Spheres

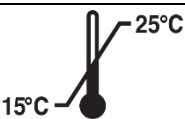
Horas	Fator de decaimento
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Atenção: O momento da calibração inicial terá de ser convertido para a hora local do utilizador.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gothardstrasse 28
6302 Zug
Suíça

TABELA DE SÍMBOLOS	
SÍMBOLO	DEFINIÇÃO DE SÍMBOLO
	Fabricante
	Data de fabrico
	Consultar as instruções de utilização
	Atenção
	Prazo de validade
	Código de lote
	Referência
	Número de série
	Quantidade
	Esterilizado utilizando irradiação
	Esterilizado utilizando vapor
	Radiação ionizante
	Para uma única utilização. Indica um dispositivo médico que se destina a ser utilizado num único doente durante um único procedimento.

SÍMBOLO	DEFINIÇÃO DE SÍMBOLO
	Não reesterilizar
	O produto não é fabricado com látex de borracha natural
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada
	Manter seco
	Limites de temperatura
R_x ONLY	Atenção: A legislação federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo a um médico ou profissional de saúde licenciado, ou mediante prescrição médica
	Importador
	Mandatário na Suíça
	Mandatário na Comunidade Europeia
	Marcação CE + número de identificação de Organismo notificado



Microsfere SIR-Spheres®

(Microsfere cu ytriu-90)

SIR-Y001

ROMANIAN

1. DESCRIERE

Microsferele SIR-Spheres constau în microsfere biocompatibile care conțin ytriu-90. Ytriu-90 este un izotop pur care emite radiații beta pure de înaltă energie și nu prezintă emisii primare de radiații gama. Energia maximă a particulelor beta este de 2,27 MeV cu o medie de 0,93 MeV. Durata de înjumătățire este de 64,1 ore. Intervalul maxim de penetrare a emisiilor în țesut este de 11 mm, cu o medie de 2,5 mm.

Microsferele SIR-Spheres sunt implantate în tumorile hepatice prin injectare în artera hepatică, utilizând un cateter. Microsferele SIR-Spheres se distribuie neuniform în ficat, în primul rând din cauza caracteristicilor fiziologice unice ale debitului arterial hepatic, din cauza raportului tumoare/ficat normal al vascularizării țesutului și din cauza mărimii tumorii. Tumoarea are de obicei o densitate mai mare per unitate de distribuie a microsferelor SIR-Spheres comparativ cu ficatul normal. Densitatea microsferelor SIR-Spheres în tumoare poate fi chiar și de 5 până la 6 ori mai mare decât în țesutul hepatic normal. În general, 1 GBq de ytriu 90/kg de țesut asigură o doză de radiație de 49,67 Gy. După ce microsfele SIR-Spheres sunt implantate în ficat, acestea nu sunt metabolizate sau excretate și rămân permanent în ficat. Fiecare dispozitiv este destinat utilizării pentru un singur pacient.

2. DESTINAȚIA DE UTILIZARE

Microsferele din rășină SIR-Spheres Y-90 sunt destinate implantării în tumorile hepatice prin artera hepatică.

3. INDICAȚII DE UTILIZARE

Microsferele din rășină SIR-Spheres Y-90 sunt indicate pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) nerezecabil sau al tumorilor hepatice metastatice nerezecabile cauzate de cancerul colorectal primar la pacienții refractari sau intoleranți la chimioterapie.

4. CUM ESTE FURNIZAT PRODUSUL

Microsferele SIR-Spheres sunt livrate în flacoane cu apă pentru injecție. Fiecare flacon conține 3 GBq de $Y^{90} \pm 10\%$ (la momentul calibrării) la un total de 5 cc de apă pentru injecție. Fiecare flacon conține 40 – 80 de milioane de microsfere cu un diametru între 20 și 60 micrometri. Flaconul este livrat într-un recipient din plumb cu o grosime minimă de 6,4 mm. Ambalajul constă într-un flacon de sticlă, etanșat prin strângere cu cleștele, cu microsfere SIR-Spheres, în interiorul unui recipient din plumb și un prospect într-un ambalaj de tip A.

Activitățile specifice pentru pacient sunt pregătite în conformitate cu Secțiunea 11.

Flaconul și conținutul acestuia trebuie depozitate în interiorul recipientului de transport la temperatura camerei (15 - 25 °C; 59 - 77 °F).

Informațiile privind data calibrării (pentru conținutul radioactiv) și data expirării sunt tipărite pe eticheta flaconului. Durata de viață utilă a microsferelor

SIR-Spheres se încheie la 24 de ore după momentul calibrării.

5. ACCESORII

Accesoriile care pot fi utilizate pentru pregătirea dozei și procedura de implantare includ:

- Set de administrare (SIR-D001)
- Flacon cu interiorul în V și ac cu calibru 21 cu capac (SIR-V001)
- Suport pentru flacon cu interiorul în V (SIR-H001)
- Cutie de administrare (SIR-B001)
- Protecție pentru seringă (SIR-S001)

Aceste accesorii sunt proiectate pentru a proteja utilizatorul în timpul preparării dozei, precum și pentru a proteja utilizatorul și pacientul în timpul procedurii de implantare. Secțiunile 12 - 15 conțin măsuri suplimentare de siguranță pentru utilizatori, pentru a se asigura menținerea expunerii la radiații la cel mai redus nivel posibil din punct de vedere rezonabil (as low as reasonably achievable - ALARA).

6. CONTRAINDICAȚII

Microsferele SIR-Spheres sunt contraindicate la pacienții care:

- au primit anterior radioterapie cu fascicul de radiații externe la ficat
- au ascită sau insuficiență hepatică clinică
- au rezultate ale testelor funcției hepatice (TFH) cu valori deosebit de anormale
- bilirubină totală > 2,0 mg/dl și/sau albumină < 3,0 g/dl
- au o doză de radiații absorbite în plămâni ≥ 30 Gy, așa cum este estimată prin studii cu albumină macro-agregată marcată cu tehniciu-99m (^{99m}Tc MAA) descris în Secțiunea 10
- au un rezultat al angiogramei de pre-evaluare care demonstrează potențiale căi pentru depunerea microsferelor în alte organe decât cel țintă, cum ar fi în stomac, pancreas sau intestin
- pacienți care sunt gravide

7. AVERTISMENTE

- **Administrarea microsferelor SIR în alte organe decât cel țintă**
Administrarea neintenționată a microsferelor SIR-Spheres în structuri extrahepatice, cum ar fi în stomac, duoden, vezica biliară sau pancreas, poate duce la vătămarea acestor structuri cauzată de radiații, inclusiv, dar fără a se limita la, durere abdominală acută, gastrită acută, colecistită acută, pancreatită acută și ulcerații peptice. Trebuie să se utilizeze o tehnică angiografică pentru a preveni implantarea microsferelor SIR-Spheres în alte organe decât cel țintă, în structuri extrahepatice.
- **Boala hepatică indusă de radioembolizare (BHIR)**
Aplicarea de radiație excesivă la nivelul parenchimului hepatic normal poate cauza BHIR. Riscul de BHIR poate fi, de asemenea, crescut la pacienții cu boală hepatică pre-existentă. Trebuie să se ia în considerare posibilitatea de a reduce activitatea prescrisă a microsferelor SIR-Spheres în următoarele contexte clinice¹:
 - Rezervă funcțională hepatică redusă din cauza steatozei, steatohepatitei, hepatitei sau cirozei
 - Nivel inițial crescut al bilirubinei
 - Rezecție hepatică anterioară

- Terapie anterioară direcționată către ficat
- Tratament anterior extins cu chimioterapie sistemică și/sau terapii biologice

- **Pneumonită cauzată de radiații**
Nivelurile ridicate ale radiațiilor implantate și/sau șuntările pulmonare excesive pot duce la pneumonită cauzată de radiații. Doza de radiații la nivelul plămânilor trebuie să fie limitată la ≤ 30 Gy pentru o singură sesiune de tratament și ≤ 50 Gy doză cumulată.
- **Alte tipuri de tumori**
Siguranța, performanța și profilul beneficii/riscuri al microsferelor SIR-Spheres în tratarea anumitor tipuri de tumori în afara indicațiilor de utilizare nu au fost încă stabilite.

8. PRECAUȚII

- Siguranța și eficacitatea acestui dispozitiv la femeile gravide, la mamele care alăptează sau la copii nu au fost stabilite.
- O scanare SPECT sau PET a abdomenului superior poate fi efectuată imediat după implantarea microsferelor SIR-Spheres. Scanarea SPECT sau PET va detecta radiațiile cauzate de ytriu-90 pentru a confirma poziționarea microsferelor în ficat.
- Acest produs este radioactiv. Utilizarea acestui dispozitiv este reglementată și trebuie să respectați reglementările locale atunci când manevrați acest dispozitiv.
- Trebuie să fie utilizate tehnicile acceptate de protecție împotriva radiațiilor pentru protejarea personalului atunci când se manevrează atât izotopul, cât și pacientul.
- Pacienții pot prezenta probleme gastrice după tratament, dar se pot utiliza inhibitori de pompă de protoni (IPP) sau antagoniști ai receptorului H2 al histaminei (agenți de blocare H-2) în ziua anterioară implantării microsferelor SIR-Spheres și în continuare atât timp cât este nevoie pentru reducerea complicațiilor gastrice.
- Pacienții pot prezenta dureri abdominale imediat după administrarea microsferelor SIR-Spheres și poate fi necesară atenuarea durerii.
- Microsferele SIR-Spheres au demonstrat un potențial de sensibilizare ușoară atunci când au fost testate dermatologic într-un model animal.

9. REACȚII ADVERSE

Atunci când pacientul este tratat cu tehnica adecvată, fără radiații excesive la nivelul niciunui organ, evenimentele adverse frecvente după primirea microsferelor SIR-Spheres sunt febra, scăderea tranzitorie a hemoglobinei, trombocitopenia tranzitorie, teste ale funcției hepatice cu valori anormale ușoare până la moderate (creștere ușoară a aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline, bilirubinei), durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

Reacțiile adverse potențiale grave cauzate de radiațiile de valoare înaltă

Pancreatită acută: cauzează durere abdominală gravă imediată. Verificați abdomenul prin scanare SPECT sau PET și efectuați testarea amilazei serice.

Pneumonită cauzată de radiații: cauzează tuse excesivă neproductivă. Verificați existența pneumoniei prin radiografie.

Gastrită acută: cauzează dureri abdominale. Verificați prin metodele standard pentru diagnosticarea ulcerărilor gastrice.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Colecistită acută: cauzează durere semnificativă în partea superioară a abdomenului și pentru soluționare poate fi necesară colecistectomia. Verificați prin studii de imagistică adecvate.

Boala hepatică indusă de radioembolizare (BHIR): BHIR este o complicație rară în urma radioterapiei interne selective (Selective Internal Radiation Therapy - SIRT). BHIR este caracterizată printr-o multitudine bine definită de constatări temporale, clinice, biochimice și histopatologice. Aceasta se manifestă în general aproximativ 4 până la 8 săptămâni post-SIRT și este caracterizată clinic de icter și ascită în absența progresiei tumorii sau obstrucției canalului biliar.

Aspectul biochimic tipic al BHIR constă în nivel ridicat al bilirubinei (> 3 mg/dl) în aproape toate cazurile, nivel ridicat al fosfatazei alcaline (ALP) și al gama-glutamil transpeptidazei (GGT) în cele mai multe cazuri, însoțite de aproape nicio schimbare a transaminazelor (AST și ALT). Dacă se efectuează o biopsie hepatică, aspectul histologic tipic este cel al unei obstrucții sinusoidale care poate fi asemănătoare bolii veno-ocluzive.

BHIR poate apărea atât la pacienți necirotici, cât și la cei cirotici.

Un tratament profilactic cu metilprednisolon și acid ursodeoxicolic începând cu ziua în care se efectuează SIRT și continuând timp de două luni poate reduce incidența BHIR.

În tratamentul BHIR, se poate avea în vedere și utilizarea de heparină cu masă moleculară redusă, dar atât corticosteroizii, cât și heparina pot fi utili doar dacă tratamentul este început foarte devreme în evoluția bolii. A se vedea, de asemenea, Secțiunea 7 Avertismente.

10. SELECȚIA PACIENȚILOR ȘI TESTAREA ANTERIOARĂ TRATAMENTULUI

Pacienții cu carcinom hepatocelular nerezecabil (CHC) sau cu tumori hepatice metastatice nerezecabile cauzate de cancerul colorectal primar care sunt refractari sau intoleranți la chimioterapie pot fi avuți în vedere pentru tratamentul cu microsferelor SIR-Spheres. Posibilitatea de a efectua rezecția tumorii (tumorilor) este determinată prin examinarea caracteristicilor fiecărui pacient, de exemplu, în cadrul unei comisii oncologice multidisciplinare (OMD). Pacienții sunt considerați refractari sau intoleranți la chimioterapie după cel puțin un medicament sau o terapie biologică. Beneficiul potențial al radioterapiei interne selective pentru controlul bolii la nivelul ficatului este obținut la pacienții cu anatomie vasculară adecvată a ficatului și a țesutului înconjurător, funcție hepatică sau rezervă funcțională hepatică relativ bună, șuntare pulmonară redusă și prescripție adecvată a activității.

10.1 Testarea pacienților înainte de tratamentul cu microsferelor SIR-Spheres

Următoarele teste sunt efectuate înainte de tratament pentru a asigura adecvarea pacientului pentru tratamentul cu microsferelor din răsina SIR-Spheres Y-90 și determinarea dozei adecvate de microsferelor SIR-Spheres care trebuie prescrisă:

- O angiografie hepatică pentru a stabili anatomia arterială a ficatului
- O scanare ^{99m}Tc MAA pentru a stabili procentul șuntării pulmonare pentru a evalua expunerea pulmonară la doza de radiații
- Teste biochimice ale funcției hepatice
- CT, PET/CT sau RMN pentru a stabili extinderea bolii, volumul pulmonar, tumoral și hepatic pentru calculele dozimetrice

10.2 Tehnica pentru efectuarea scanării intrahepatice cu MAA marcată cu tehnție

Pentru a evalua perfuzia arterială a ficatului și fracția de indicator radiofarmaceutic care va trece prin ficat și se va depune în plămâni:

Injectați aproximativ 150 MBq de ^{99m}Tc MAA în artera hepatică printr-un cateter.

Utilizați o cameră gama cu câmp de vizualizare (Field of View - FOV) larg și obțineți imagini ale toracelui și abdomenului (cu același timp de achiziție).

Desenați o regiune de interes (Region of Interest - ROI) în jurul întregului ficat și în jurul întregului plămân și obțineți valorile totale pentru plămâni și pentru ficat.

10.3 Procedura de calculare a șuntării pulmonare

Calculați fracția șuntării pulmonare (L) utilizând următoarea formulă:

$$L = \left(\frac{\text{Valorile plămânilor}}{\text{Valorile ficatului} + \text{Valorile plămânilor}} \right)$$

Ecuția 1

Pentru a optimiza raportul riscuri/beneficii la pacienții care primesc microsferelor SIR-Spheres, este necesară limitarea expunerii la radiații la nivelul plămânilor la ≤ 30 Gy. Calculul expunerii estimate la radiații la nivelul plămânilor este dat de următoarea formulă:

Activitatea care poate să ajungă eventual la nivelul plămânilor:

$$A_{\text{plămâni}} = A_{\text{total}} \times L$$

Ecuția 2

Unde:

$A_{\text{plămâni}}$ = activitatea la nivelul plămânilor [GBq]
 A_{total} = activitatea totală prescrisă [GBq]
 L = fracția șuntării pulmonare

Doza rezultată la nivelul plămânilor, având în vedere că o anumită cantitate de activitate este șuntată de la nivelul ficatului către plămâni:

$$D_{\text{plămâni}} = \frac{49670 \times A_{\text{plămâni}}}{M_{\text{plămâni}}}$$

Ecuția 3

Unde:

$D_{\text{plămâni}}$ = doza la nivelul plămânilor [Gy]
 $A_{\text{plămâni}}$ = activitatea la nivelul plămânilor [GBq]
 $M_{\text{plămâni}}$ = masa plămânilor [g]

11. CALCULAREA DOZEI INDIVIDUALE

Există două metode acceptate pentru calcularea dozei de radiații pentru pacienți, acestea fiind modelul ariei suprafeței corporale (Body Surface Area - BSA) și modelul cu compartimente.

11.1 Metoda ariei suprafeței corporale (Body Surface Area, BSA)

Metoda BSA variază activitatea izotopului ytriu-90 în funcție de dimensiunile pacientului și de mărimea tumorii de la nivelul ficatului. Metoda BSA poate fi utilizată atunci când se tratează volumul unui singur lob tratat, precum și cel al întregului ficat.

Abordarea tratamentului lobar comparativ cu tratamentul întregului ficat cu microsferelor SIR-Spheres se bazează pe prezența tumorilor vizibile la examenele de imagistică CT sau RMN anterioare tratamentului. Dacă sunt vizibile tumori hepatice doar într-un singur lob, microsferelor SIR-Spheres trebuie să fie administrate doar la nivelul aceluși lob, pentru a nu aplica radiații interne care nu sunt necesare și la nivelul celuilalt lob.

BSA trebuie să fie mai întâi determinată și este calculată cu următoarea ecuație:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Ecuția 4

Unde:

BSA = aria suprafeței corporale
 H = înălțimea în metri
 W = greutatea în kilograme

11.1.1 Calculul activității prescrise BSA pentru tratamentul întregului ficat/bilobar

$$A_{\text{administrare}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumoare}}}{V_{\text{tumoare}} + V_{\text{ficat normal}}} \right)$$

Ecuția 5

Unde:

$A_{\text{administrare}}$ = activitatea microsferelor SIR-Spheres care urmează să fie implantate [GBq]
 V_{tumoare} = volumul tumorii
 $V_{\text{ficat normal}}$ = volumul țesutului netumoral din cadrul volumului tratat

11.1.2 Calculul activității prescrise BSA pentru tratamentul lobar sau super-selectiv

La pacienții care primesc tratament lobar sau segmentar cu microsferelor SIR-Spheres, activitatea prescrisă trebuie să fie redusă în conformitate cu dimensiunea porțiunii din ficat care este tratată.

$$A_{\text{administrare}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumoare}}}{V_{\text{tratat}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{tratat}}}{V_{\text{ficat}}} \right]$$

Ecuția 6

Unde:

$A_{\text{administrare}}$ = activitatea microsferelor SIR-Spheres care urmează să fie implantate [GBq]
 V_{tumoare} = volumul tumorii din cadrul volumului tratat (respectiv, lobul)
 V_{tratat} = volumul țesutului netumoral din cadrul volumului tratat (respectiv, lobul)
 V_{ficat} = volumul total al ficatului integral, inclusiv tumoarea
 BSA = aria suprafeței corporale în conformitate cu ecuația 5

11.2 Modelul cu compartimente

Această metodă implică selectarea dozelor de radiații sigure pentru ficatul normal și plămâni normali și implantarea activității maxime care nu va depăși aceste limite. Doza primită de tumoare nu are limită superioară.

Modelul cu compartimente trebuie să fie utilizat numai atunci când masa tumorală este o zonă discretă în cadrul ficatului. Tehnica necesită efectuarea a două măsurători:

1. Măsurarea volumului tumorii și a volumului ficatului normal perfuzat determinate pe baza unei scanări CT sau RMN
2. Măsurarea proporțiilor activității ^{99m}Tc MAA care se află în tumoare, în ficatul perfuzat normal și în plămâni, determinate pe bază de imagistică.

Prin urmare, pentru a calcula activitatea care urmează a fi implantată, trebuie să efectuați următorii pași:

- Determinați volumul ficatului normal perfuzat și volumul tumorii și transformați fiecare volum în masă²
- Determinați volumul plămânilor și transformați-l în masă³
- Utilizând scanarea ^{99m}Tc MAA, determinați activitatea în plămâni, tumoare și ficatul normal perfuzat

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging.
2021 Mar;65(1):32-42.

- Determinați raportul dintre activitatea la nivelul tumorii și activitatea normală (Tumor to Normal Activity Ratio - TNR) calculat ca activitate per unitate de masă a organului sau țesutului utilizând următoarea ecuație:

$$TNR = \frac{A_{\text{tumor}}/M_{\text{tumor}}}{A_{\text{ficat normal perfuzat}}/M_{\text{ficat normal perfuzat}}}$$

= $\frac{\text{valorile medii sau activitatea medie în tumoră}}{\text{valorile medii sau activitatea medie în ficat normal perfuzat}}$

Ecuația 7

Unde:

A_{tumor} = activitatea în tumoră
 M_{tumor} = masa tumorii
 A_{PNL} = activitatea în ficatul normal perfuzat
 M_{PNL} = masa ficatului normal perfuzat

Pentru calcularea activității totale care urmează a fi implantată, utilizați ecuațiile următoare. Activitatea necesară trebuie să fie calculată astfel încât să includă dozele la nivelul plămânilor și țesutului normal ca factori limitatori.

$$A_{\text{administrare}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{tumor}} + M_{\text{ficat normal}})}{49670 * (1 - L)}$$

Ecuația 8

Unde:

$A_{\text{administrare}}$ = activitatea microsferelor SIR-Spheres care urmează să fie implantate [GBq]
 D_{PNL} = doza medie absorbită în ficatul normal perfuzat [Gy]
 M_{tumor} = masa tumorii [g]
 $M_{\text{ficat normal perfuzat}}$ = masa ficatului normal perfuzat [g]
 L = fracția șuntării pulmonare
și,

$$D_{\text{tumor}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Ecuația 9

Unde:

D_{tumor} [Gy] = doza dorită absorbită în tumoră

12. PROCEDURA DE PREPARARE A DOZEI

12.1 Accesorii furnizate de Sirtex:

- Flacon cu interiorul în V și ac cu calibrul 21 cu capac (SIR-V001)
- Suport pentru flacon cu interiorul în V (SIR-H001)
- Protecție pentru seringă (SIR-S001)

12.2 Materiale suplimentare necesare:

- Apă sterilă pentru injecție
- Două ace de calibrul 25 cu filtre pentru crearea de orificii
- Seringă de 5 ml
- Tampoane înmuiate alcool
- Pensetă
- Calibrator de doză (cameră de ioni)
- Monitor de radiații
- Set pentru limitarea scurgerilor de materiale radioactive

12.3 Procedura de preparare a dozei

- Despachetați microsferelor SIR-Spheres, lăsând flaconul de transport din sticlă în recipientul din plumb și așezați-le pe masa de lucru.
- Scoateți centrul sigiliului de aluminiu din flaconul steril cu interiorul în V cu penseta și ștergeți peretele despărțitor cu un tampon înmuiat în alcool.
- Așezați flaconul cu interiorul în V în suportul pentru flaconul cu interiorul în V.
- Introduceți un ac scurt de calibrul 25 cu filtru prin peretele despărțitor al flaconului cu interiorul în V până când acesta străpunge peretele despărțitor pentru a crea un orificiu.
- Lăsați flaconul de transport pentru microsferelor SIR-Spheres în recipientul din plumb și agitați pentru a re-suspenda microsferelor SIR-Spheres. Re-suspendarea asigură o soluție omogenă pentru prepararea dozei.
- Deschideți recipientul din plumb și scoateți flaconul de transport folosind penseta.
- Determinați activitatea totală a microsferelor SIR-Spheres din flaconul de transport folosind un calibrator de doză și apoi reintroduceți flaconul de transport în recipientul din plumb.
- Determinați volumul care trebuie extras pentru a asigura activitatea specifică pentru pacient prevăzută.
- Îndepărtați centrul sigiliului din aluminiu al flaconului de transport al microsferelor SIR-Spheres, ștergeți peretele despărțitor cu un tampon înmuiat în alcool.
- Introduceți un ac de calibrul 25 cu filtru prin peretele despărțitor al flaconului de transport pentru a crea un orificiu, asigurându-vă că acul este suficient de departe de conținutul din flaconul de transport.
- Utilizați o seringă ecranată cu un ac de calibrul 21, de cel puțin 70 mm lungime, pentru a perfora peretele despărțitor al flaconului de transport al microsferelor SIR-Spheres și mișcați rapid înainte și înapoi de mai multe ori pentru a amesteca bine microsferelor SIR-Spheres.
- Extrageți volumul calculat în prealabil.
- Verificați doza pentru pacient din flaconul cu interiorul în V prin re-măsurarea activității din flaconul de transport cu calibratorul de doză și corecți, dacă este necesar.
- Transferați doza cu activitatea specifică pentru pacient în flaconul cu interiorul în V cu orificiu din suportul pentru flaconul cu interiorul în V.
- Îndepărtați acul utilizat pentru orificiu și poziționați dopul negru bine fixat în deschidere.

Doza cu activitatea specifică pentru pacient este acum pregătită pentru transport în camera unde se efectuează implantarea microsferelor SIR-Spheres.

13. PROCEDURA DE IMPLANTARE

Medicii trebuie să consulte manualul de instruire furnizat de Sirtex Medical Pty Ltd pentru administrarea microsferelor din rășină SIR-Spheres înainte de a încerca să implanteze acest dispozitiv.

13.1 Accesorii furnizate de Sirtex:

- Set de administrare (SIR-D001)
- Cutie de administrare (SIR-B001)
- Flacon cu interiorul în V (SIR-V001)
- Suport pentru flacon cu interiorul în V (SIR-H001)

13.2 Materiale suplimentare necesare:

- Două seringi de 20 ml cu sistem de blocare luer cu soluție fără ioni (fie glucoză/dextroză 5 %, fie apă pentru injecție).
 - Nu utilizați ser fiziologic

- Pacienții cu diabet trebuie să fie monitorizați pentru detectarea hiperglicemiei dacă se utilizează dextroză/glucoză 5 % pentru implantarea microsferelor SIR-Spheres
- O seringă de 20 ml cu sistem de blocare luer umplută cu agent de contrast fără ioni
- Microcateter
 - Microcateterul trebuie să aibă un diametru interior de cel puțin 0,021" (0,53 mm) și o configurație a vârfului de 45° pentru vase cu unghiul de origine de 90°.
- Material absorbant pentru protecția setului de angiografie
- Tampoane înmuiate alcool
- Pensetă sau pensă hemostatică
- Monitor de radiații
- Set pentru limitarea scurgerilor de materiale radioactive

13.3 Procedura de implantare

Cateterul pentru artera hepatică este introdus de un radiolog intervenționist instruit, sub ghidaj cu raze X. Această metodă permite controlul total al locului exact în care este poziționat cateterul și permite verificarea de rutină a poziției cateterului pe tot parcursul procedurii de implantare.

Este esențial ca microsferelor SIR-Spheres să nu fie administrate în alte organe, în special în pancreas, stomac sau duoden. Dacă există posibilitatea ca microsferelor SIR-Spheres să treacă în artera gastroduodenală (AGD), implantarea nu trebuie să continue. Poate fi preferabil să se blocheze vasele de șuntare cu o bobină intraluminală sau cu un alt agent pentru a împiedica deplasarea microsferelor SIR-Spheres în alte organe decât cel țintă.

Notă: Practic, toate complicațiile asociate cu microsferelor SIR-Spheres derivă din administrarea inadvertentă a microsferelor SIR-Spheres în vase sanguine mici care ajung la pancreas, stomac sau duoden.

Radiologul trebuie să verifice în mod repetat poziția cateterului în timpul procedurii pentru a se asigura că acesta rămâne corect poziționat și că nu se produce refluxul microsferelor SIR-Spheres către alte organe. Acest lucru se realizează prin injectarea unui mediu de contrast prin portul liniei B al setului de administrare pentru microsferelor SIR-Spheres în timpul administrării microsferelor SIR-Spheres. Mediul de contrast nu trebuie să fie administrat prin portul liniei D.

Microsferelor SIR-Spheres trebuie să fie administrate lent, la o viteză de cel mult 5 ml pe minut. Administrarea rapidă poate avea ca rezultat o suspensie mai concentrată de microsferelor SIR-Spheres care poate cauza înfundarea microcateterului sau refluxul în artera hepatică și către alte organe. După finalizarea acestei proceduri, cateterul este îndepărtat.

14. DEZASAMBLARE

- După ce infuzia este finalizată, îndepărtați capacul de pe cutia de administrare.
- Nu deconectați cateterul pacientului de la setul de tuburi.
- Îndepărtați atent cateterul de la nivelul pacientului, în timp ce acesta continuă să fie atașat la setul de administrare. Procedați cu atenție atunci când îndepărtați și manevrați cateterul, deoarece acesta poate fi contaminat cu material radioactiv. Înfășurați cateterul și împachetați-l într-un prosop steril.
- Lăsând toate componentele atașate, utilizați o pensă hemostatică pentru a introduce acele în flaconul ecranat cu interiorul în V și introduceți-l (împreună cu toate accesoriile pentru procedură potențial contaminate) în recipientul special pentru materiale radioactive.
- Materialele radioactive trebuie să fie depozitate în conformitate cu reglementările locale aplicabile depozitării materialelor radioactive

15. CURĂȚAREA ȘI ELIMINAREA DEȘEURILOR

- După prepararea și administrarea dozei, examinați echipamentele și persoanele prezente utilizând un monitor de radiații adecvat, pentru a vă asigura că orice contaminare este izolată.
- Dacă accesoriile reutilizabile (de exemplu, protecția pentru seringă sau cutia de administrare) sunt vizibil murdare, curățați suprafețele pulverizând soluție de curățare (hipoclorit de sodiu, NaOCl, 0,5 %) până când suprafețele sunt complet ude. Lăsați să acționeze timp de 1 minut. Ștergeți cu o lavetă moale până când toată murdăria vizibilă este îndepărtată.
- Pentru a dezinfecta, pulverizați soluție de NaOCl 0,5 % pe toate suprafețele de la o distanță de 6-8 inci (15 - 20 cm) până când acestea sunt complet ude. Lăsați să acționeze timp de cel puțin 1 minut. Apoi, ștergeți cu o lavetă moale pentru a îndepărta orice urmă de reziduuri.
- Nu utilizați agenți de curățare pe bază de alcool sau abrazivi pe accesoriile reutilizabile.
- Nu încercați să sterilizați prin căldură accesoriile reutilizabile.
- Componentele care sunt contaminate cu materiale radioactive trebuie să fie eliminate în conformitate cu reglementările locale aplicabile eliminării materialelor radioactive

16. SIGURANȚA RADIAȚIILOR

Reglementările și îndrumările locale privind utilizarea radiațiilor trebuie să fie respectate în ceea ce privește implantarea și îngrijirea post-implantare. Întotdeauna, atunci când sunt manevrate micros-ferule SIR-Spheres trebuie să fie disponibil un monitor de radiații bine calibrat, pentru a identifica și controla posibilele riscuri de contaminare radioactivă.

Următoarele sunt exemple de expuneri ale personalului măsurate prin dozimetrie termoluminescentă (TLD).

Tabelul 1 – Doza de expunere per pacient pentru pregătirea implantării (tehnolog)

	Trunchi mSv (mrem)	Cristalinul ochiului mSv (mrem)	Mâini mSv (mrem)
Doză superficială (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Doză profundă (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Presupunând manevrarea unui dispozitiv de 3 GBq și un timp de preparare a dozei de 30 de minute. Sistemele TLD au fost purtate în apropierea pelvisului, pe reverul cămășii și pe degetul de lucru.

Tabelul 2 – Doza de expunere per pacient pentru procedura de implantare (medic)

	Trunchi mSv (mrem)	Cristalinul ochiului mSv (mrem)	Mâini mSv (mrem)
Doză superficială (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Doză profundă (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Presupunând o doză medie pentru pacient de aproximativ 2 GBq și un timp de injectare a dozei de 20 de minute.

Datele de expunere de la pacienții implantați cu o medie de 2,1 GBq aproximativ 5-6 ore după implantare la următoarele distanțe față de abdomenul pacientului:

Tabelul 3 – Expunerea după implantare

Distanță	Expunere
0,25 m	18,8 μ Sv/oră
0,5 m	9,2 μ Sv/oră
1,0 m	1,5 μ Sv/oră
2,0 m	0,4 μ Sv/oră
4,0 m	<0,1 μ Sv/oră

17. CORECȚIA PENTRU DEGRADARE

Durata de înjumătățire fizică a izotopului ytriu-90 este de 64,1 ore. La timpul de preparare a dozei pentru pacient trebuie să se aplice factori de degradare radioactivă pentru a calcula valoarea reală a radioactivității prezente.

Tabelul 4 – Factori de degradare a microsferelor SIR-Spheres

Ore	Factor de degradare
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Atenționare: Ora calibrării inițiale trebuie să fie transformată în ora locală a utilizatorului.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Elveția

TABEL DE SIMBOLURI	
SIMBOL	DEFINIȚIA SIMBOLULUI
	Producător
	Data fabricației
	Consultați instrucțiunile de utilizare
	Atenționare
	Data expirării
	Codul lotului
	Numărul de catalog
	Numărul de serie
	Cantitatea
	Produs sterilizat cu ajutorul radiațiilor
	Produs sterilizat cu ajutorul aburilor
	Radiații ionizante
	Exclusiv de unică folosință. Indică un dispozitiv medical destinat utilizării pentru un singur pacient în timpul unei singure proceduri.

SIMBOL	DEFINIȚIA SIMBOLULUI
	A nu se resteriliza
	Produsul nu este fabricat din cauciuc latex natural
	A nu se utiliza dacă ambalajul este deteriorat
	A se păstra în stare uscată
	Limita de temperatură
R_x ONLY	Atenționare: Legislația federală (SUA) permite vânzarea acestui dispozitiv doar de către sau la comanda unui medic sau unui cadru medical certificat.
	Importator
	Reprezentant autorizat în Elveția
	Reprezentant autorizat în Comunitatea Europeană
	Marcaj CE + număr de identificare al organismului notificat



Mikroguľôčky SIR-Spheres® (mikroguľôčky s yttrium-90) **SIR-Y001**

SLOVAK

1. POPIS

Mikroguľôčky SIR-Spheres sú biokompatibilné mikroguľôčky obsahujúce yttrium-90. Yttrium-90 je vysoko energetický izotop vyžarujúci beta lúče bez primárnej emisie gama lúčov. Maximálna energia beta častíc je 2,27 MeV so strednou hodnotou 0,93 MeV. Polčas rozpadu je 64,1 hodín. Maximálny rozsah emisií v tkanive je 11 mm so strednou hodnotou 2,5 mm.

Mikroguľôčky SIR-Spheres sa implantujú do nádorov pečene vpichom do pečenevej tepny použitím katétra. Mikroguľôčky SIR-Spheres sa v pečeni distribuujú nerovnomerne predovšetkým v dôsledku jedinečných fyziologických vlastností toku v pečenejších tepnách, pomeru cievnatosti tkaniva nádoru proti zdravej pečeni a veľkosti nádoru. Nádor dostáva zvyčajne distribúciu s vyššou hustotou na jednotku mikroguľôčok SIR-Spheres než zdravá pečeň. Hustota mikroguľôčok SIR-Spheres v nádore môže byť 5- až 6-násobkom hodnoty pre tkanivo zdravej pečene. Vo všeobecnosti 1 GBq yttria-90/kg tkaniva poskytuje ekvivalent dávky žiarenia 49,67 Gy. Keď sa mikroguľôčky SIR-Spheres implantujú do pečene, nemetabolizujú sa ani nevylučujú a zostávajú trvale v pečeni. Každá zdravotnícka pomôcka je určená na použitie u jedného pacienta.

2. URČENÉ POUŽITIE

Živcové mikroguľôčky SIR-Spheres obsahujúce Y-90 sú určené na implantáciu do nádorov pečene cez pečenejšiu tepnu.

3. INDIKÁCIE NA POUŽITIE

Živcové mikroguľôčky SIR-Spheres Y-90 sú indikované na liečbu neoperovateľných hepatocelu-lárných karcinómov (HCC) a neoperovateľných metastatických nádorov pečene z primárnej rakoviny hrubého čreva a konečníka u pacientov refraktérnych voči chemoterapii alebo netolerujúcich chemoterapiu.

4. AKO SA DODÁVAJÚ

Mikroguľôčky SIR-Spheres sa dodávajú v liekovke s vodou na injekciu. Každá liekovka obsahuje 3 GBq Y⁹⁰ ± 10 % (v čase kalibrácie) v celkovo 5 kubických cm vody na injekciu. Každá liekovka obsahuje 40 – 80 miliónov mikroguľôčok priemeru medzi 20 a 60 mikrometrami. Liekovka sa dodáva v olovej nádobe s minimálnou hrúbkou 6,4 mm. Balenie obsahuje krimpovaním uzavretú sklenenú liekovku s mikroguľôčkami SIR-Spheres v olovej nádobe a príbalový leták v obale typu A.

Špecifické aktivity pacienta sa pripravujú v súlade s kapitolou 11.

Liekovka a jej obsah sa majú uchovávať vo vnútri prepravnej nádoby pri izbovej teplote (15 – 25 °C; 59 – 77 °F).

Dátum kalibrácie (pre rádioaktívny obsah) a informácie o expirácii sú vytlačené na označení liekovky. Doba použiteľnosti mikroguľôčok SIR-Spheres končí 24 hodín po čase kalibrácie.

5. PRÍSLUŠENSTVO

Príslušenstvo, ktoré sa môže použiť na prípravu dávky a implantačný zákrok, zahŕňa nasledujúce:

- zavádzaciu súpravu (SIR-D001),
- V-liekovku a ihlu veľkosti 21 G, s uzáverom (SIR-V001),
- držiak na V-liekovku (SIR-H001),
- zavádzaciu schránku (SIR-B001),
- tienenie striekačky (SIR-S001).

Toto príslušenstvo je určené na krytie používateľa počas prípravy dávky, ako aj používateľa a pacienta počas implantačného zákroku. Kapitoly 12 – 15 poskytujú ďalšie bezpečnostné preventívne opatrenia pre používateľa na zaistenie tak nízkej expozície žiareniu, ako je to prakticky možné (ALARA).

6. KONTRAINDIKÁCIE

Mikroguľôčky SIR-Spheres sú kontraindikované u pacientov, ktorí:

- už mali predchádzajúcu liečbu pečene ožarovaním externými lúčmi,
- majú ascites alebo klinické zlyhanie pečene,
- majú výrazne neštandardné testy funkcie pečene (LFT),
- hodnotu celkového bilirubínu > 2,0 mg/dl a/alebo albumínu < 3,0 g/dl,
- radiačnú dávku absorbovanú pľúcami ≥ 30 Gy podľa odhadu štúdie albumínu označeného technéciom-99m v makroagregátoch (^{99m}Tc MAA) opísanej v kapitole 10,
- majú už pred hodnotením angiogram preukazujúci možné dráhy depozície mikroguľôčok v necieľových orgánoch, ako sú žalúdok, pankreas alebo hrubé črevo,
- pacientok, ktoré sú tehotné.

7. VAROVANIA

- **Zavedenie mikroguľôčok SIR-Spheres do necieľových orgánov**
Neúmyselné zavedenie mikroguľôčok SIR-Spheres do štruktúr mimo pečene, ako sú žalúdok, dvanástnik, žlčník alebo pankreas, môže spôsobiť poškodenie týchto štruktúr žiarením, a to okrem iných akútnu bolesť brucha, akútnu gastritídu, akútnu cholecystitídu, akútnu pankreatitídu a peptickú ulceráciu. Na prevenciu zavedenia mikroguľôčok SIR-Spheres do štruktúr mimo pečene, do necieľových orgánov, sa musí použiť angiografická technika.
- **Ochorenie pečene vyvolané rádioembolizáciou (REILD)**
Nadmerné ožiarovanie zdravého pečenejšého parenchýmu môže mať za následok REILD. Riziko vzniku REILD môže byť vyššie aj u pacientov s vopred existujúcim ochorením pečene. Pozornosť treba venovať zníženiu predpísanej aktivity mikroguľôčok SIR-Spheres za nasledujúcich klinických okolností¹:
 - Znížená funkčná rezerva pečene v dôsledku steatózy, steatohepatitídy, hepatitídy alebo cirhózy
 - Zvýšená východisková hladina bilirubínu
 - Predchádzajúca resekcia pečene
 - Predchádzajúca liečba pečene
 - Rozsiahla predchádzajúca liečba systémovou chemoterapiou a/alebo biologickou liečbou
- **Radiačná pneumonitída**
Vysoké hladiny implantovaného žiarenia a/alebo nadmerné pľúcne skratovanie môžu viesť k radiačnej pneumonitíde. Dávka ožiarovania pľúc sa musí obmedziť na

≤ 30 Gy pre jeden liečebný zákrok a kumulatívnu dávku ≤ 50 Gy.

• Iné druhy nádorov

Bezpečnosť, účinnosť a profil benefitu/rizika mikroguľôčok SIR-Spheres v liečbe konkrétnych druhov nádorov mimo indikácií na použitie sa ešte musí stanoviť.

8. PREVENTÍVNE UPOZORNENIA

- Bezpečnosť a účinnosť tejto pomôcky u tehotných žien, dojčiacich matiek alebo detí nebola stanovená.
- Hneď po implantácii mikroguľôčok SIR-Spheres možno spraviť snímku SPECT alebo PET hornej časti brucha. Snímka SPECT alebo PET zistí žiarenie z yttria-90 na potvrdenie zavedenia mikroguľôčok do pečene.
- Tento výrobok je rádioaktívny. Použitie tejto pomôcky je regulované a pri zaobchádzaní s touto pomôckou sa musia dodržiavať miestne predpisy.
- Na ochranu personálu pri zaobchádzaní s izotopom aj s pacientom sa musia používať zavedené techniky ochrany pred žiarením.
- Pacienti môžu mať po liečbe žalúdočné problémy, no použitie inhibítorov protónovej pumpy (PPI) alebo antagonistov histamínových receptorov H2 (blokátory H-2) v deň pred implantáciou mikroguľôčok SIR-Spheres a ďalej podľa potreby by malo žalúdočné komplikácie znížiť.
- Pacienti môžu zaznamenať bolesť brucha okamžite po podaní mikroguľôčok SIR-Spheres a môže byť potrebné tišenie bolesti.
- Mikroguľôčky SIR-Spheres preukázali mierny potenciál senzibilizácie pri dermálnom testovaní na zvieracom modeli.

9. NEŽIADUCE UDALOSTI

Keď sa pacient lieči správnou technikou, bez nadmerného ožarovania žiadneho orgánu, častými nežiaducimi udalosťami po zavedení mikroguľôčok SIR-Spheres sú horúčka, prechodný pokles hladiny hemoglobínu, prechodná trombocytopénia, slabá až stredne neštandardné pečenejšie funkčné testy (slabé zvýšenie hodnôt aspartát aminotransferázy, alkalické fosfatázy, bilirubínu), bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Možné závažné nežiaduce udalosti pre vysoké ožiarovanie

Akútna pankreatitída: spôsobuje okamžitú silnú bolesť brucha. Overta to snímkom brucha SPECT alebo PET a testom amylázy v sére.

Radiačná pneumonitída: spôsobuje silný neproduktívny kašeľ. Dôkaz o pneumonitíde overte použitím RTG.

Akútna gastritída: spôsobuje bolesť brucha. Overta to štandardnými metódami na diagnostikovanie gastrickej ulcerácie.

Akútna cholecystitída: spôsobuje silnú bolesť hornej časti brucha a riešenie môže vyžadovať cholecystektómiu. Stav si overte vhodnými zobrazovacími štúdiami.

Ochorenie pečene vyvolané rádioembolizáciou (REILD): REILD je zriedkavou komplikáciou po selektívnej vnútornej rádioterapii (SIRT). REILD je charakterizované dobre definovanou konšteláciou temporálnych, klinických, biochemických a histopatologických náleзов. Zvyčajne sa prejavuje 4 až 8 týždňov po SIRT a je charakterizované žltáčkou a ascites pri absencii progresie nádoru alebo obštrukcie žlčového.

Typickým biochemickým obrazom REILD je zvýšená hladina bilirubínu (> 3 mg/dl) temer u všetkých prípadov, zvýšená hladina alkalickéj

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

fosfatázy (ALP) a gama-glutamyltranspeptidázy (GGT) vo väčšine prípadov, sprevádzané téměř žiadnou zmenou hladiny transamináz (AST a ALT). Po vykonaní biopsie pečene sa zvyčajne vyskytuje sýnosová obštrukcia, ktorá môže pripomínať venookluzívnu chorobu.

REILD sa môže vyskytnúť u cirhotických aj necirhotických pacientov.

Profylaktická liečba metylprednizolónom a kyselinou ursodeoxycholovou počnúc odo dňa SIRT a pokračujúcou dva mesiace môže výskyt REILD redukovať.

Pri liečbe REILD sa môže zväziť použitie nízkomo-lekulárneho heparínu, ale aj kortikosteroidy aj heparín môžu byť užitočné len vtedy, ak sa s liečbou začne veľmi skoro v priebehu ochorenia. Pozri aj *kapitulu 7 Varovania*.

10. VÝBER PACIENTOV A PREDBEŽNÉ TESTOVANIE PRED LIEČBOU

Pacienti s neoperovateľným hepatocelulárnym karcinómom (HCC) alebo neoperovateľnými metastatickými nádormi pečene z primárneho kolorektálneho karcinómu refraktérni na chemoterapiu alebo ju netolerujúci sa môžu zväziť na liečbu mikrogulôčkami SIR-Spheres. Schopnosť bezpečného výkonu resekcie tumorov sa určuje posúdením individuálnych charakteristík pacienta, napr. počas multidisciplinárnych konzultačných výborov v starostlivosti o onkologických pacientov. Pacienti sa považujú za refraktérnych alebo netolerujúcich chemoterapiu aspoň po jednom lieku alebo biologickom lieku. Potenciálny prínos použitia selektívnej vnútornej rádioterapie na kontrolu ochorenia v pečeni sa dosahuje u pacientov s vhodnou vaskulárnou anatómiou pečene a okolitého tkaniva, relatívne dobrou funkciou pečene alebo funkčnou pečňovou rezervou, nízkym pľúcny skratom a vhodnou preskripciou aktivity.

10.1 Testy pacientov pred liečbou mikrogulôčkami SIR-Spheres

Pred liečbou sa vykonávajú nasledujúce testy, aby sa overilo, či je pacient vhodný na liečbu živicovými mikrogulôčkami SIR-Spheres s Y-90 a určila sa vhodná dávka mikrogulôčok SIR-Spheres:

- angiogram pečene na zistenie anatómie tepien v pečeni,
- snímka ^{99m}Tc MAA na určenie percentuálneho pľúcneho skratu, aby sa vyhodnotila expozícia pľúc radiačným dávkam,
- biochemické testy funkcie pečene,
- CT, PET/CT alebo MRI na stanovenie rozsahu ochorenia, objemov pľúc, nádoru a pečene na dozimetrické počty.

10.2 Technika na zhotovenie intrahepatálnej snímky MAA s technéciom

Na vyhodnotenie perfúzie tepien pečene a frakcie rádiofarmaceutickej stopy, ktorá prejde pečňou a usídli sa v pľúcach:

Cez katéter vpichnete asi 150 MBq ^{99m}Tc MAA do pečňovej tepny.

Použite veľkú gamakameru FOV a získajte snímky hrudníka a brucha (s rovnakým časom snímkovania).

Okolo celej pečene a celých pľúc nakreslite oblasť záujmu (ROI) a získajte celkové počty pre pľúca a pečň.

10.3 Postup výpočtu pľúcneho skratu

Podiel pľúcneho skratu (L) vypočítajte použitím nasledujúceho vzorca:

$$L = \left(\frac{\text{Počty v pľúcach}}{\text{Počty v pečeni} + \text{Počty v pľúcach}} \right)$$

Rovnica 1

Ak sa má optimalizovať pomer rizika a prínosu pre pacientov dostávajúcich mikrogulôčky SIR-Spheres, je potrebné obmedzenie radiačnej

expozície pľúc na ≤ 30 Gy. Výpočet odhadu radiačnej expozície pľúc je daný nasledujúcim vzorcom:

Aktivita, ktorá môže potenciálne pľúca zasiahnuť:

$$A_{\text{pľúca}} = A_{\text{celkovo}} \times L$$

Rovnica 2

Kde:

$A_{\text{pľúca}}$ = aktivita pľúc [GBq]

A_{celkovo} = celková predpísaná aktivita [GBq]

L = podiel pľúcneho skratu

Výsledná pľúcna dávka, ak sa dané množstvo aktivity skratuje z pečene do pľúc:

$$D_{\text{pľúca}} = \frac{49670 \times A_{\text{pľúca}}}{M_{\text{pľúca}}}$$

Rovnica 3

Kde:

$D_{\text{pľúca}}$ = pľúcna dávka [Gy]

$A_{\text{pľúca}}$ = aktivita pľúc [GBq]

$M_{\text{pľúca}}$ = hmotnosť pľúc [g]

11. VÝPOČET INDIVIDUÁLNEJ DÁVKY

Existujú dve zavedené metódy výpočtu dávky žiarenia pre pacienta, a to model plochy povrchu tela (BSA) a segmentovaný model.

11.1 Metóda plochy povrchu tela (BSA)

Metóda BSA obmieňa aktivitu ytria-90 podľa veľkosti pacienta a veľkosti nádoru v pečeni. Metóda BSA sa môže používať, keď sa lieči objem jedného liečeného laloka, ako aj objem celej pečene.

Prístup lobárnej liečby proti liečbe celej pečene mikrogulôčkami SIR-Spheres sa zakladá na prítomnosti viditeľných nádorov na zobrazení použitím CT alebo MR pred liečbou. Ak sú nádory pečene viditeľné len v jednom laloku, mikrogulôčky SIR-Spheres sa majú podávať len do tohto laloku, čím sa kontralaterálny lalok chráni pred zbytočnou vnútornou rádioterapiou.

BSA sa musí najprv stanoviť a počíta sa podľa nasledujúcej rovnice:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Rovnica 4

Kde:

BSA = plocha povrchu tela (BSA)

H = výška v metroch

W = hmotnosť v kilogramoch

11.1.1 Výpočet aktivity predpísanej podľa BSA na liečbu celej pečene/pre oba laloky

$$A_{\text{Podáv}} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Nádor}}}{V_{\text{Nádor}} + V_{\text{zdravá pečň}} \right)$$

Rovnica 5

Kde:

$A_{\text{Podáv}}$ = aktivita SIR-Spheres v implantáte [GBq]

$V_{\text{Nádor}}$ = objem nádoru

$V_{\text{zdravá pečň}}$ = objem nenádorového tkaniva v liečenom objeme

11.1.2 Výpočet aktivity predpísanej podľa BSA na lobárnu alebo super selektívnu liečbu

U pacientov, ktorý dostávajú lobárnu alebo segmentovanú liečbu mikrogulôčkami SIR-Spheres, sa predpísaná aktivita musí znížiť v súlade s veľkosťou podielu liečenej časti pečene.

$$A_{\text{Podáv}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Nádor}}}{V_{\text{Liečený}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Liečený}}}{V_{\text{Pečň}}} \right]$$

Rovnica 6

Kde:

$A_{\text{Podáv}}$ = aktivita SIR-Spheres v implantáte [GBq]

$V_{\text{Nádor}}$ = objem nádoru v liečenom objeme (t. j. laloku)

$V_{\text{Liečený}}$ = objem nenádorového tkaniva v liečenom objeme (t. j. laloku)

$V_{\text{Pečň}}$ = celkový objem celej pečene vrátane nádoru

BSA = plocha povrchu tela podľa rovnice 5

11.2 Segmentovaný model

Táto metóda zahŕňa výber bezpečných dávok žiarenia pre zdravú pečň a pľúca a implantáciu maximálnej aktivity nepresahujúcej tieto medze. Dávka prijatá nádorom nemá hornú medzu.

Segmentovaný model možno použiť len tam, kde je nádorová hmota v diskretnej oblasti v pečeni. Táto technika vyžaduje vykonanie dvoch meraní:

1. meranie objemu nádoru a zdravej perfundovanej pečene stanovené zo snímky CT alebo MR,
2. meranie pomerov aktivity ^{99m}Tc MAA, ktorá ostane v nádore, zdravej perfundovanej pečeni a pľúcach, stanovených zo snímky.

Z toho dôvodu na výpočet aktivity, ktorá sa má implantovať, je potrebné:

- určiť objemy zdravej perfundovanej pečene a nádoru a konvertovať každý objem na hmotnosť²,
- určiť objem pľúc a konvertovať ho na hmotnosť³,
- použitím snímky ^{99m}Tc MAA určiť aktivitu v pľúcach, nádore a perfundovanej zdravej pečeni,
- stanoviť pomer aktivity nádoru k aktivite v zdravom tkanive (TNR) vypočítaný ako aktivita na jednotku hmotnosti orgánu alebo tkaniva pomocou tejto rovnice:

$$TNR = \frac{A_{\text{Nádor}}/M_{\text{Nádor}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{Priemerné počty alebo aktivita v nádore}}{\text{priemerné počty alebo aktivita v perfundovanej zdravej pečeni}}$

Rovnica 7

Kde:

$A_{\text{Nádor}}$ = aktivita v nádore

$M_{\text{Nádor}}$ = hmotnosť nádoru

A_{PNL} = aktivita v perfundovanej zdravej pečeni

M_{PNL} = hmotnosť perfundovanej zdravej pečene

Na výpočet celkovej aktivity, ktorá sa má implantovať, použite nasledujúce rovnice. Potrebná aktivita sa má vypočítat tak, aby sa prispôbila dávkam do pľúc a do zdravého tkaniva ako obmedzujúcim faktorom.

$$A_{\text{Podáv}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{Nádor}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Rovnica 8

Kde:

$A_{\text{Podáv}}$ = aktivita SIR-Spheres v implantáte [GBq]

D_{PNL} = stredná absorbovaná dávka v perfundovanej zdravej pečeni [Gy]

$M_{\text{Nádor}}$ = hmotnosť nádoru [g]

M_{PNL} = hmotnosť perfundovanej zdravej pečene [g]

L = podiel pľúcneho skratu

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

a

$$D_{\text{Nádor}} = \text{TNR} * D_{\text{PNL}}$$

Rovnica 9

Kde:

$D_{\text{Nádor}}$ = požadovaná absorbovaná dávka
v nádore [Gy]

12. POSTUP PRI PRÍPRAVE DÁVKY

12.1 Príslušenstvo poskytnuté spoločnosťou Sirtex:

- V-lievkovka a ihla veľkosti 21 G s uzáverom (SIR-V001)
- držiak na V-lievkovku (SIR-H001)
- tienenie striekačky (SIR-S001)

12.2 Ďalšie potrebné príslušenstvo:

- sterilná voda na injekciu
- dve aspiračné ihly veľkosti 25 G s filtrami
- injekčná striekačka, 5 ml
- tampóny nasiaknuté alkoholom
- klieštiky
- kalibrátor dávok (iónová komora)
- radiačný dozimeter
- súprava na izoláciu rozliatych rádiofarmaceutík

12.3 Postup prípravy dávky

- a. Mikroguľôčky SIR-Spheres rozbaľte, ponechajte však sklenú dodáciu liekovku v olovej nádobe, a položte to navrch stola.
- b. Klieškami odstráňte stred hliníkového uzáveru zo sterilnej V-lievkovky a septum očistite tampónom nasiaknutým alkoholom.
- c. V-lievkovku umiestnite na držiak V-lievkovky.
- d. Krátku ihlu veľkosti 25 G zasúvajte do septa V-lievkovky, až kým práve neprepichne septum a nevytvorí otvor.
- e. Mikroguľôčky SIR-Spheres v prepravnej liekovke ponechajte v olovej nádobe a riadne ich pretrepte, aby sa mikroguľôčky SIR-Spheres opäť pretrepali. Opätovné pretrepanie zaručuje homogénny roztok na prípravu dávky.
- f. Olovenú nádobu otvorte a prepravnú liekovku vyberte pomocou klieštikov.
- g. Použitím kalibrátora dávok stanovte celkovú aktivitu mikroguľôčok SIR-Spheres v prepravnej liekovke, potom prepravnú liekovku vráťte do olovej nádoby.
- h. Stanovte objem, ktorý sa má natiahnuť, aby poskytol určenú špecifickú aktivitu pre pacienta.
- i. Odstráňte stred hliníkového uzáveru prepravnej liekovky s mikroguľôčkami SIR-Spheres a septum očistite tampónom nasiaknutým alkoholom.
- j. Ihlou veľkosti 25 G prepichnete septum prepravnej liekovky, aby sa vytvoril vetrací otvor, a zaistíte, aby ihla bola jasne mimo obsahu prepravnej liekovky.
- k. Pomocou tienenej striekačky s ihlou veľkosti 21 G s dĺžkou najmenej 70 mm prepichnete septum prepravnej liekovky s mikroguľôčkami SIR-Spheres a niekoľkokrát rýchlo natiahnite hore a dolu, aby sa mikroguľôčky SIR-Spheres dôkladne premiešali.
- l. Natiahnite vopred určený objem.
- m. Overte dávku pre pacienta vo V-lievkovke opätovným zmeraním aktivity v prepravnej liekovke pomocou kalibrátora dávky a podľa potreby ju opravte.
- n. Špecifickú aktivitu pre pacienta preneste do ventilovanej V-lievkovky v držiaku na V-lievkovku.

- o. Odstráňte ventilačný uzáver a do otvoru založte bezpečne čiernu zátku.

Špecifická aktivita pre pacienta je teraz pripravená na prepravu do miestnosti, kde sa budú mikroguľôčky SIR-Spheres implantovať.

13. IMPLANTAČNÝ ZÁKROK

Pred pokusom o implantáciu tejto pomôcky sa lekári musia oboznámiť so školiacou príručkou na podávanie mikroguľôčok SIR-Spheres spoločnosti Sirtex Medical Pty Ltd.

13.1 Príslušenstvo poskytnuté spoločnosťou Sirtex:

- zavádzacia súprava (SIR-D001)
- zavádzacia schránka (SIR-B001)
- V-lievkovka (SIR-V001)
- držiak na V-lievkovku (SIR-H001)

13.2 Ďalšie potrebné príslušenstvo:

- dve injekčné striekačky objemu 20 ml typu Luer Lock naplnené neiónovým roztokom (buď 5 % roztokom glukózy/dextrózy, alebo vodou na injekcie)
 - o Fyziologický roztok nepoužívajte.
 - o Ak sa na implantáciu mikroguľôčok SIR-Spheres používa 5 % roztok dextrózy/glukózy, má sa u pacientov s cukrovkou sledovať hyperglykémia.
- jedna striekačka, 20 ml, typu Luer Lock naplnená neiónovou kontrastnou látkou
- mikrokatéter
 - o Mikrokatetre majú mať vnútorný priemer aspoň 0,53 mm (0,021") a konfiguráciu hrotu 45° pre cievy s uhlom počiatku 90°.
- sterilný absorpčný materiál na ochranu angiografickej sály
- tampóny nasiaknuté alkoholom
- klieštiky alebo hemostat
- radiačný dozimeter
- súprava na izoláciu rozliatych rádiofarmaceutík

13.3 Implantačný zákrok

Katéter do pečenej tepny zavádza zaškolený intervenčný rádiológ pod RTG navádzaním. Táto metóda umožňuje úplnú kontrolu nad tým, kde presne sa katéter zavedie, a umožňuje pravidelné kontrolovanie polohy katétra počas celého implantačného zákroku.

Je mimoriadne dôležité, aby sa mikroguľôčky SIR-Spheres nezaviedli do iných orgánov, najmä pankreasu, žalúdka alebo dvanástnika. Ak existuje akákoľvek možnosť prieniku mikroguľôčok SIR-Spheres do gastroduodenálnej tepny, potom sa v implantácii nesmie pokračovať. Môže byť vhodné zablokovat skratovacie tepny intraluminálnou cievkou alebo iným prostriedkom, aby sa zabránilo toku mikroguľôčok SIR-Spheres do necieľových orgánov.

Poznámka: Prakticky všetky komplikácie s mikroguľôčkami SIR-Spheres vznikajú z neúmyselného zavedenia mikroguľôčok SIR-Spheres do malých ciev, ktoré vedú do pankreasu, žalúdka alebo dvanástnika.

Rádiológ musí počas zákroku opakovane kontrolovať polohu katétra aby zaistil, že zostáva správne umiestnený a nedochádza k spätnému toku mikroguľôčok SIR-Spheres do iných orgánov. Toto sa vykoná vstreknutím kontrastnej látky cez port hadičky B zavádzacej súpravy mikroguľôčok SIR-Spheres počas zavádzania mikroguľôčok SIR-Spheres. Kontrastná látka sa nesmie podávať do portu hadičky D.

Mikroguľôčky SIR-Spheres sa musia zavádzať pomaly, s rýchlosťou nie vyššou než 5 ml za minútu. Rýchle zavádzanie môže spôsobiť koncentrovanejšiu suspenziu mikroguľôčok SIR-Spheres, čo môže viesť k upchávaniu mikrokatétra alebo spätnému toku dolu cez

pečennú tepnu a do iných orgánov. Na konci zákroku sa katéter odstráni.

14. DEMONTÁŽ

- Po ukončení infúzie zložte vrchnák zo zavádzacej schránky.
- Katéter pacienta neodpájajte od súpravy hadičiek.
- Opatrne vyberte katéter z pacienta, kým je ešte pripojený k zavádzacej súprave. Pri vyberaní katétra a manipulácii s ním zachovajte opatrnosť – môže byť kontami-novaný rádioaktivitou. Katéter zviňte a obaľte ho sterilnou utierkou.
- Ponechajte všetko pripojené, pomocou hemostatu zatlačte ihly do tienenej V-lievkovky a vložte ju (spolu so všetkým prípadne kontaminovaným príslušenstvom zákroku) do nádoby určenej na rádioaktívny materiál.
- Rádioaktívny materiál sa musí uchovávať v súlade s miestnymi predpismi regulujúcimi uchovávanie rádioaktívneho materiálu.

15. ČISTENIE A LIKVIDÁCIA ODPADU

- ☐ Po príprave a zavedení dávky pomocou vhodného radiačného dozimetra skontrolujte vybavenie a personál, aby sa overilo, že akákoľvek kontaminácia je izolovaná.
- ☐ Ak je opakovane použiteľné príslušenstvo (napr. tienenie striekačky alebo zavádzacia schránka) viditeľne znečistené, povrchy očistite postriekaním čistiaceho roztoku (0,5 % chlórnan sodný, NaClO) až do dôkladného zvlhnutia. Nechajte to 1 minútu postáť. Vytierajte vlhkou handričkou, až kým sa všetka viditeľná nečistota neodstráni.
- ☐ Pri dezinfikovaní postriekajte všetky povrchy 0,5 % roztokom NaClO zo vzdialenosti 15 cm až 20 cm (6 – 8 palcov) až do dôkladného zvlhnutia. Nechajte 1 minútu postáť. Potom vytrite mäkkou handričkou, a vytrite tak všetky zvyšky.
- ☐ Na opakovane použiteľné príslušenstvo nepoužívajte čistiace prostriedky na báze alkoholu ani abrazívne čistiace prostriedky.
- ☐ Opakovane použiteľné príslušenstvo neskušajte sterilizovať teplotou.
- ☐ Materiál kontaminovaný rádioaktívnym materiálom sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi regulujúcimi uchovávanie rádioaktívneho materiálu.

16. RADIAČNÁ BEZPEČNOSŤ

Musia sa dodržiavať regulačné a miestne predpisy na používanie ožarovania ohľadom implantácie a poimplantačnej starostlivosti. Pri práci s mikroguľôčkami SIR-Spheres musí byť vždy k dispozícii správne kalibrovaný merací dozimeter, aby sa mohli identifikovať a kontrolovať riziká prípadnej rádioaktívnej kontaminácie.

Nasleduje vzorka expozícií personálu meraná termoluminiscenčnou dozimetriou (TLD).

Tabuľka 1 – Expozičná dávka na pacienta na prípravu implantátu (technika)

	Trup mSv (mrem)	Očná šošovka mSv (mrem)	Ruky mSv (mrem)
Plytká dávka (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Hlboká dávka (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Predpokladajme manipuláciu s pomôckou s aktivitou 3 GBq a dobou prípravy dávky 30 minút. TLD sa nosili v blízkosti panvy, na klope trička a na pracovnom prste.

Tabuľka 2 – Expozičná dávka na pacienta na zákrok implantácie (lekár)

	Trup mSv (mrem)	Očná šošovka mSv (mrem)	Ruky mSv (mrem)
Plytká dávka (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Hlboká dávka (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Predpokladáme priemernú dávku pacienta asi 2 GBq a dobu vpichovania dávky 20 minút.

Údaje o expozícii od pacientov s implantovanou dávkou priemerne 2,1 GBq približne 5 - 6 hodín po implantácii v rôznych vzdialenostiach od pacientovho brucha:

Tabuľka 3 – Expozícia po implantácii

Vzdialenosť	Expozícia
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. KOREKCIA Z HĽADISKA ROZPADU

Fyzikálny polčas rozpadu ytria-90 je 64,1 h. Faktory rádioaktívneho rozpadu sa majú používať v čase prípravy dávky pacienta, aby sa vypočítala skutočná hodnota prítomnej rádioaktivity.

Tabuľka 4 – Faktory rozpadu mikrogulôčok SIR-Spheres

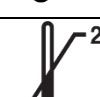
Hodiny	Faktor rozpadu
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Upozornenie: Čas pôvodnej kalibrácie sa musí konvertovať na lokálny čas používateľa.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Švajčiarsko

TABUĽKA SYMBOLOV	
SYMBOL	DEFINÍCIA SYMBOLOV
	Výrobca
	Dátum výroby
	Pozri návod na použitie
	Upozornenie
	Dátum expirácie
	Kód šarže alebo dávky
	Katalógové číslo
	Sériové číslo
	Množstvo
	Sterilizované žiarením
	Sterilizované parou
	Ionizujúce žiarenie
	Len na jednorazové použitie. Označuje, že zdravotná pomôcka je určená na použitie na jednom pacientovi pri jednom zákroku.

SYMBOL	DEFINÍCIA SYMBOLOV
	Nesterilizujte opakovane
	Výrobok nie je vyrobený s prírodným kaučukovým latexom
	Nepoužívajte, ak je obal poškodený
	Uchovávajte v suchu
	Teplotný limit
	Upozornenie: Federálny zákon (USA) obmedzuje predaj tejto pomôcky len na lekára alebo kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka
	Dovozca
	Oprávnený zástupca vo Švajčiarsku
	Oprávnený zástupca v Európskom spoločenstve
	Označenie CE + číslo notifikovaného orgánu



Mikrokroglice SIR-Spheres® (mikrokroglice itrij-90) SIR-Y001

SLOVENIAN

1. OPIS

Mikrokroglice SIR-Spheres so sestavljene iz biološko združljivih mikrokroglic, ki vsebujejo itrij-90. Itrij-90 je visokoenergetski čisti izotop, ki oddaja žarke beta in nima emisij primarnih gama žarkov. Največja energija beta delcev je 2,27 MeV, pri čemer je povprečna vrednost 0,93 MeV. Razpolovni čas je 64,1 ure. Največji razpon emisij v tkivu je 11 mm, pri čemer je povprečna vrednost 2,5 mm.

Mikrokroglice SIR-Spheres se vsadijo v jetrne tumorje z injiciranjem v hepatično arterijo z uporabo katetra. Mikrokroglice SIR-Spheres se v jetrih primarno zaradi edinstvenih fizioloških značilnosti hepatičnega arterijskega pretoka, razmerja vaskularnosti tkiva med tumorjem in normalnimi predeli jeter ter velikosti tumorja neenakomerno porazdelijo. V tumorju običajno prihaja do višje gostote na porazdelitev enot mikrokroglic SIR-Spheres kot pri normalnih predelih jeter. Gostota mikrokroglic SIR-Spheres v tumorju je lahko od 5- do 6-krat večja kot v normalnem jetrnem tkivu. Na splošno 1 GBq itrija 90/kg tkiva omogoča odmerek sevanja 49,67 Gy. Ko so mikrokroglice SIR-Spheres vsajane v jetra, se ne presnovijo ali izločijo ter ostanejo trajno v jetrih. Vsak pripomoček je namenjen uporabi pri enem bolniku.

2. PREDVIDENA UPORABA

Smolnate mikrokroglice SIR-Spheres Y-90 so predvidene za vsaditev v hepatične tumorje prek hepatične arterije.

3. INDIKACIJE ZA UPORABO

Smolnate mikrokroglice SIR-Spheres Y-90 so indicirane za zdravljenje neresektabilnega hepatocelularnega karcinoma ali neresektabilnih metastatskih tumorjev jeter, ki izhajajo iz primarnega kolorektalnega raka, pri bolnikih, ki so odporni proti kemoterapiji ali je ne prenašajo.

4. VSEBINA OB DOBAVI

Mikrokroglice SIR-Spheres so ob dobavi v viali z vodo za injiciranje. Vsaka viala vsebuje 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (v času umiranja) v skupno 5 ml vode za injiciranje. Vsaka viala vsebuje 40–80 milijonov mikrokroglic s premerom med 20 in 60 mikrometri. Viala je ob dobavi v svinčevem vsebniku z najmanjšo debelino 6,4 mm. V paketu sta svinčev vsebnik s stekleno vialo z zaporko, ki vsebuje mikrokroglice SIR-Spheres, in list z navodili za uporabo v pakiranju tipa A.

Za bolnika specifične dejavnosti se pripravijo skladno s poglavjem 11.

Vialo in njeno vsebino je treba shranjevati v transportnem vsebniku pri sobni temperaturi (15–25 °C; 59–77 °F).

Datum umiranja (radioaktivne vsebine) in informacije o roku uporabnosti so natisnjeni na oznaki viala. Mikrokroglice SIR-Spheres so uporabne 24 ur po umiranju.

5. DODATNA OPREMA

Dodatki, ki jih je mogoče uporabiti pri pripravi odmerka in posegu vsajanja, vključujejo naslednje:

- Dovajalni komplet (SIR-D001)
- V-viala in igla velikosti 21 G s pokrovčkom (SIR-V001)

- Držalo V-viale (SIR-H001)
- Dovajalna škatla (SIR-B001)
- Ščit za iglo (SIR-S001)

Ti dodatki so zasnovani za zaščito uporabnika med pripravo odmerka ter uporabnika in bolnika med postopkom vsaditve. Poglavja 12–15 vsebujejo dodatne varnostne previdnostne ukrepe za uporabnike, ki zagotavljajo vzdrževanje sevanja na najmanjši vrednosti, kot je to mogoče doseči z razumnimi ukrepi (ALARA).

6. KONTRAINDIKACIJE

Mikrokroglice SIR-Spheres so kontraindicirane pri bolnikih:

- pri katerih je predhodno prišlo do radiacijskega zdravljenja jeter z zunanjimi snopi,
- z ascitesom ali pri katerih prihaja do klinične odpovedi jeter,
- z znatno nenormalnimi vrednostmi testov jetrnega delovanja (LFT),
- s skupnim bilirubinom $> 2,0$ mg/dl in/ali albuminom $< 3,0$ g/dl,
- z ≥ 30 Gy odmerka sevanja, absorbiranega v pljučih, kot se izmeri s študijo albumina, makroagregiranega s tehnecijem-99m (^{99m}Tc MAA), opisano v poglavju 10,
- z angiogramom pred oceno, na katerem so možne poti za odlaganje mikrosfer v netačne organe, kot so želodec, pankreas ali črevo,
- nosečnicah.

7. OPOZORILO

- **Dovajanje mikrokroglic SIR-Spheres na netačna območja**
Nenamerno dovajanje mikrokroglic SIR-Spheres v strukture zunaj jeter, kot so želodec, dvanajstnik, žolčnik ali pankreas, lahko privede do poškodb v teh strukturah zaradi sevanja, ki med drugim vključujejo bolečino v trebuhu, akutni gastritis, akutni holecistitis, akutni pankreatitis in želodčne ulkuse. Uporabiti je treba angiografsko tehniko, ki preprečuje dovajanje mikrokroglic SIR-Spheres v netačne strukture zunaj jeter.

- **Z radioembolizacijo sprožena bolezen jeter (REILD)**
Dovajanje čezmernega sevanja v normalni jetrni parenhim lahko povzroči bolezen REILD. Tveganje bolezni REILD je lahko povečano tudi pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter. Na zmanjševanje predpisane aktivnosti mikrokroglic SIR-Spheres je treba biti pozoren pri naslednjih kliničnih stanjih¹:

- zmanjšana funkcionalna rezerva jeter zaradi steatoze, steatohepatitisa, hepatitisa ali ciroze,
- zvišana izhodiščna raven bilirubina,
- predhodna jetrna resekcija,
- predhodna terapija, usmerjena na jetra,
- obsežno predhodno zdravljenje s sistemsko kemoterapijo in/ali biološkimi terapijami.
- **Radiacijski pnevmonitis**
Visoke ravni vsajenega sevanja in/ali čezmerni šant pljuč lahko povzročita radiacijski pnevmonitis. Odmerek obsevanja pljuč je treba omejiti na ≤ 30 Gy na eno sejo zdravljenja, kumulativni odmerek pa na ≤ 50 Gy.
- **Druge vrste tumorjev**
Varnosti, učinkovitosti in profila razmerja koristi/tveganja pri mikrokroglicah SIR-Spheres, ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst tumorjev zunaj indikacij za uporabo, še niso ugotovili.

8. PREVIDNOSTNI UKREPI

- Varnost in učinkovitost tega pripomočka pri nosečnicah, doječih materah ali otrocih nista bili ugotovljeni.
- Slikanje SPECT ali PET zgornjega predela trebuha je mogoče izvesti takoj po vsaditvi mikrokroglic SIR-Spheres. Slikanje SPECT ali PET bo zaznalo zavorno sevanje itrija-90 za potrditev namestitve mikrokroglic v jetrih.
- Ta izdelek je radioaktiven. Uporabo tega pripomočka ureja zakonodaja, zato je treba pri ravnanju s tem pripomočkom upoštevati lokalne predpise.
- Za zaščito osebja pri ravnanju z izotopom in bolnikom je treba uporabiti sprejete tehnike za zaščito pred sevanjem.
- Pri bolnikih se lahko po zdravljenju pojavijo želodčne težave, vendar se lahko dan pred vsaditvijo mikrokroglic SIR-Spheres in po potrebi po njej uporabijo zaviralci protonske črpalke (PPI) ali antagonisti receptorjev histamina H2, ki preprečujejo želodčne zaplete.
- Pri bolnikih lahko pride do bolečine v trebuhu takoj po odmerjanju mikrokroglic SIR-Spheres in morda bo potrebno lajšanje bolečin.
- Mikrokroglice SIR-Spheres so pokazale potencial za blago senzibilizacijo pri dermalnem testiranju na živalskem modelu.

9. NEŽELENI DOGODKI

Če se bolnik zdravi s pravilno tehniko in brez čezmernega obsevanja organov, so pogosti neželeni dogodki po prejemu mikrokroglic SIR-Spheres: povišana telesna temperatura, prehodno zmanjšanje hemoglobina, prehodna trombocitopenija, blage do zmerne abnormalnosti preiskav jetrnega delovanja (blago povečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze, bilirubina), bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

Potencialni resni neželeni dogodki zaradi visoke stopnje sevanja

Akutni pankreatitis: povzroči takojšnjo hudo bolečino v trebuhu. Preverite z abdominalnim slikanjem SPECT ali PET in izvedite test vrednosti serumske amilaze.

Radiacijski pnevmonitis: povzroča čezmerni kašelj brez izmečka. Preverite prisotnost pljučnice z rentgenskim slikanjem.

Akutni gastritis: povzroča bolečino v trebuhu. Preverite s standardnimi metodami za diagnosticiranje želodčnih ulkusov.

Akutni holecistitis: povzroči znatno bolečino v zgornjem delu trebuha in morda bo za odpravo potrebna holecistektomija. Potrdite z ustreznim slikanjem.

Z radioembolizacijo sprožena bolezen jeter (REILD): REILD je redek zaplet po selektivni notranji radioterapiji (SIRT). Za bolezen REILD je značilen dobro opredeljen skupek temporalnih, kliničnih, biokemijskih in histopatoloških ugotovitev. Običajno se pojavi približno 4 do 8 tednov po radioterapiji SIRT, zanj pa sta značilna ikterus in ascites ob odsotnosti napredovanja tumorjev ali obstrukcije žolčevoda.

Značilna biokemijska slika bolezni REILD je zvišana raven bilirubina (> 3 mg/dl) skoraj pri vseh primerih, zvišana raven alkalne fosfataze (ALP) in gama-glutamiltanspeptidaze (GGT) pri večini primerov, kar spremljajo praktično nespremenjene ravni transaminaz (AST in ALT). Če se izvede biopsija jeter, značilni videz pri histologiji vključuje sinusoidno obstrukcijo, ki je lahko podobna kot pri veno-okluzivni bolezni.

Bolezen REILD se lahko pojavi pri bolnikih s cirozo ali brez nje.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Profilaktično zdravljenje z metilprednizolonom in ursodeoksikholno kislino, ki se začne na dan radioterapije SIRT in nadaljuje še dva meseca, lahko zmanjša incidenco bolezni REILD.

Pri zdravljenju bolezni REILD lahko razmislite tudi o heparinu z majhno molekulsko maso, vendar so lahko kortikosteroidi in heparin koristni samo, če se uvedejo zelo zgodaj v poteku bolezni. Glejte tudi poglavje 7 *Opozorila*.

10. IZBIRA BOLNIKOV IN TESTIRANJE PRED ZDRAVLJENJEM

Za zdravljenje z mikrokroglicami SIR-Spheres se lahko izberejo bolniki z neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom ali neresektabilnimi metastatskimi tumorji jeter, ki izhajajo iz primarnega kolorektalnega raka in so odporni proti kemoterapiji ali je ne prenašajo. Zmožnost varne resekcije tumorja(ev) se določi s pregledom značilnosti posameznega bolnika, na primer med zasедanjem multidisciplinarnega odbora za tumorje. Bolniki se obravnavajo kot neodzivni na kemoterapijo ali da kemoterapije ne prenašajo po uporabi vsaj enega zdravila ali biološkega zdravila. Selektivna notranja radioterapija lahko pri nadzoru bolezni v jetrih koristi bolnikom z ustrezno žilno anatomijo jeter in okoliškega tkiva, relativno dobrim jetrnim delovanjem ali funkcionalno jetno rezervo, majhno vrednostjo v pljučnem spoju in ustreznim predpisovanjem aktivnosti.

10.1 Testi, izvedeni pri bolnikih pred zdravljenjem z mikrokroglicami SIR-Spheres

Pred zdravljenjem se za zagotavljanje primernosti bolnika za zdravljenje s smolnatimi mikrokroglicami SIR-Spheres Y-90 in določanje ustreznega odmerka mikrokroglic SIR-Spheres izvedejo naslednje preiskave:

- angiogram jeter za določanje anatomije jetrnih arterij;
- slikanje ^{99m}Tc MAA za določanje odstotka v pljučnem spoju, ki omogoča ocenjevanje izpostavljenosti odmerku sevanja;
- biokemijske preiskave jetrnega delovanja;
- slikanje CT, PET/CT ali MR za določanje obsežnosti bolezni ter prostornine pljuč, tumorja in jeter za dozimetrične izračune.

10.2 Tehnika za izvajanje intrahepatičnega slikanja Tc MAA

Za ocenjevanje arterijske perfuzije v jetrih in frakcije radiofarmacevtskega označevalca, ki bo potoval skozi jetra in se namestil v pljuči:

V hepaticno arterijo prek katetra injicirajte približno 150 MBq ^{99m}Tc MAA.

Uporabite kamero gama z velikim vidnim poljem ter pridobite slike prsnega koša in trebuha (z enakim časom zajema).

Okoli celotnih jeter in celotnih pljuč narišite območje zanimanja (ROI) ter pridobite skupno število za pljuča in jetra.

10.3 Postopek izračuna za pljučni spoj

Frakcijo v pljučnem spoju (L) izračunajte z naslednjo formulo:

$$L = \left(\frac{\text{število v pljuči}}{\text{število v jetrih} + \text{število v pljuči}} \right)$$

Enačba 1

Da pri bolnikih, ki prejmejo mikrokroglice SIR-Spheres, optimizirate razmerje med tveganji in koristmi, je treba izpostavljenost pljuč sevanju omejiti na ≤ 30 Gy. Ocena izpostavljenosti pljuč sevanju se izračuna z naslednjo formulo:

Aktivnost, ki lahko doseže pljuča:

$$A_{pljuča} = A_{skupno} \times L$$

Enačba 2

pri čemer je:

$A_{pljuča}$ = aktivnost v pljuči [GBq]
 A_{skupno} = skupna predpisana aktivnost [GBq]
 L = frakcija v pljučnem spoju

Posledični odmerek v pljuči, če navedena količina aktivnosti prehaja iz jeter v pljuča:

$$D_{pljuča} = \frac{49670 \times A_{pljuča}}{M_{pljuča}}$$

Enačba 3

pri čemer je:

$D_{pljuča}$ = odmerek v pljuči [Gy]
 $A_{pljuča}$ = aktivnost v pljuči [GBq]
 $M_{pljuča}$ = masa pljuč [g]

11. IZRAČUN POSAMEZNEGA ODMERKA

Obstajata dve sprejeti metodi za izračun radiacijske doze bolnika, in sicer empirični model, model telesne površine in porazdelitveni model.

11.1 Model telesne površine (BSA)

Metoda BSA je odvisna od aktivnosti itrija-90 glede na velikost bolnika in velikost tumorja v jetrih. Metoda BSA se lahko uporabi pri zdravljenju volumna enega lobusa ter volumna celotnih jeter.

V nasprotju z zdravljenjem celotnih jeter pristop k zdravljenju enega lobusa z mikrokroglicami SIR-Spheres temelji na prisotnosti vidnih tumorjev pri slikanju CT ali MR pred zdravljenjem. Če so jetni tumorji vidni samo v enem lobusu, je treba mikrokroglice SIR-Spheres uporabiti samo v enem lobusu, da se prepreči nepotrebno sevanje v kontralateralnem lobusu.

Metodo BSA je treba najprej določiti in izračunati na podlagi naslednje enačbe:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Enačba 4

pri čemer je:

BSA = telesna površina
 H = telesna višina v metrih
 W = telesna masa v kilogramih

11.1.1 Izračun predpisane aktivnosti pri metodi BSA za zdravljenje celotnih jeter/obeh lobusov

$$A_{admin} = (BSA - 0,2) + \left(\frac{V_{tumor}}{V_{tumor} + V_{normalna\ jetra}} \right)$$

Enačba 5

pri čemer je:

A_{admin} = aktivnost mikrokroglic SIR-Spheres, ki se bodo vsadile [GBq]
 V_{tumor} = volumen tumorja
 $V_{normalna\ jetra}$ = volumen netumorskega tkiva v zdravljenem volumnu

11.1.2 Izračun predpisane aktivnosti pri metodi BSA za zdravljenje enega lobusa ali superselektivno zdravljenje

Pri bolnikih, ki prejmejo zdravljenje enega lobusa ali segmentalno zdravljenje z mikrokroglicami SIR-Spheres, je treba predpisano aktivnost zmanjšati skladno z velikostjo zdravljenega dela jeter.

$$A_{admin} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{tumor}}{V_{zdravlj.}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{zdravlj.}}{V_{jetra}} \right]$$

Enačba 6

pri čemer je:

A_{admin} = aktivnost mikrokroglic SIR-Spheres, ki se bodo vsadile [GBq]
 V_{tumor} = volumen tumorja v zdravljenem volumnu (tj. lobusu)
 $V_{zdravlj.}$ = volumen netumorskega tkiva v zdravljenem volumnu (tj. lobusu)
 V_{jetra} = skupni volumen celotnih jeter, vključno s tumorjem
 BSA = telesna površina glede na enačbo 5

11.2 Porazdelitveni model

Ta metoda vključuje izbiro varnih radiacijskih doz za normalna jetra in pljuča ter izvedbo vsaditve kroglic z največjo aktivnostjo, ki ne bo presegala teh omejitev. Odmerek, ki ga prejme tumor, nima zgornje meje.

Porazdelitveni model se sme uporabiti samo, če je tumorska masa diskretno območje v jetrih. V okviru tehnike je treba izvesti dve meritvi:

1. merjenje volumna tumorja in jeter z normalno perfuzijo, kar je ugotovljeno na podlagi slikanja CT ali MR;
2. merjenje deležev aktivnosti ^{99m}Tc MAA, ki se kopičijo v tumorju, jetrih z normalno perfuzijo in pljuči, kot je ugotovljeno na podlagi slikanja.

Če želite izračunati aktivnosti pripomočkov za vsaditev, je treba:

- določiti volumna jeter z normalno perfuzijo in tumorja ter oba volumna pretvoriti v maso;²
- določiti volumen pljuč in ga pretvoriti v maso;³
- z uporabo slikanja ^{99m}Tc MAA določiti aktivnost v pljuči, tumorju in jetrih z normalno perfuzijo;
- določiti razmerje med tumorsko in normalno aktivnostjo (TNR), izračunano kot aktivnost na enoto mase organa ali tkiva z uporabo naslednje enačbe:

$$TNR = \frac{A_{tumor}/M_{tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

$$= \frac{\text{povprečno število ali aktivnost v tumorju}}{\text{povprečno število ali aktivnost v jetrih z normalno perfuzijo}}$$

Enačba 7

pri čemer je:

A_{tumor} = aktivnost v tumorju
 M_{tumor} = masa tumorja
 A_{PNL} = aktivnost v jetrih z normalno perfuzijo
 M_{PNL} = masa jeter z normalno perfuzijo

Za izračun skupne aktivnosti pripomočkov za vsaditev uporabite naslednje enačbe. Potrebno aktivnost je treba izračunati za prilagajanje odmerka v pljuči in normalnem tkivu kot omejujočega dejavnika.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL} (TNR * M_{tumor} + M_{PNL})}{49670 * (I - L)}$$

Enačba 8

pri čemer je:

A_{admin} = aktivnost mikrokroglic SIR-Spheres, ki se bodo vsadile [GBq]
 D_{PNL} = povprečni absorbirani odmerek v jetrih z normalno perfuzijo [Gy]
 M_{tumor} = masa tumorja [g]

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

M_{PNL} = masa jeter z normalno perfuzijo [g]
 L = frakcija v pljučnem spoju
in

$$D_{tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Enačba 9

pri čemer je:

D_{tumor} = želeni absorbirani odmerek
v tumorju [Gy]

12. POSTOPEK PRIPRAVE ODMERKA

12.1 Dodatki, ki jih ponuja družba Sirtex:

- V-viala in igla velikosti 21 G s pokrovčkom (SIR-V001)
- Držalo V-viale (SIR-H001)
- Ščit za iglo (SIR-S001)

12.2 Dodaten potreben material:

- Sterilna voda za injekcije
- Dve odzračevalni igli 25 G s filtri
- 5-ml brizga
- Alkoholni zloženci
- Prijemalke
- Umerjevalnik odmerka (ionska komora)
- Merilnik radioaktivnosti
- Komplet za obravnavo sproščenega sevanja

12.3 Postopek priprave odmerka

- Razpakirajte mikrokroglice SIR-Spheres, pri čemer pustite stekleno transportno vialo v svinčenem vsebniku, ki ga postavite na pult.
- Sredino aluminijastega pokrova odstranite s sterilne V-viale s prijemalkami in obrišite tesnilo z alkoholnim zlozencem.
- V-vialo postavite v držalo V-viale.
- Vstavite kratko iglo 25 G s filtrom skozi tesnilo V-viale tako, da samo prebode tesnilo in na ta način ustvari odprtino.
- Transportno vialo mikrokroglic SIR-Spheres pustite v svinčenem vsebniku ter jo stresajte, da resuspendirate mikrokroglice SIR-Spheres. Resuspenzija zagotavlja homogeno raztopino za pripravo odmerka.
- Odpriete svinčeni vsebnik in s prijemalko odstranite transportno vialo.
- Z umerjevalnikom odmerka določite skupno aktivnost mikrokroglic SIR-Spheres v transportni viali, potem pa transportno vialo vrnite v svinčen vsebnik.
- Določite volumen, ki ga je treba izvléči, da omogočite predvideno aktivnost, specifično za bolnika.
- Odstranite središče aluminijastega pokrova s transportne viale z mikrokroglicami SIR-Spheres in septum obrišite z alkoholnim zlozencem.
- Iglo velikosti 25 G s filtrom vstavite skozi tesnilo transportne viale, da ustvarite odprtino, pri čemer zagotovite, da igla ne pride v stik z vsebino transportne viale.
- Brizgo s ščitnikom in iglo velikosti 21 G, ki je dolga vsaj 70 mm, uporabite, da prebodete tesnilo transportne viale mikrokroglic SIR-Spheres, nato pa bat večkrat hitro pomaknite naprej in nazaj, da temeljito premešate mikrokroglice SIR-Spheres.
- Izvlécite predhodno izračunan volumen.
- Preverite odmerek za bolnika v V-viali tako, da znova izmerite aktivnost v transportni viali z umerjevalnikom odmerka in ga po potrebi popravite.
- Za bolnika specifično aktivnost prenesite v odzračeno V-vialo v držalo V-viale.
- Odstranite odzračevalnik in na odprtino ponovno stabilno namestite črni čep.

Za bolnika specifična aktivnost je nato pripravljena na transport v prostor za vsaditev mikrokroglic SIR-Spheres.

13. POSTOPEK VSADITVE

Zdravniki morajo prebrati priročnik za usposabljanje družbe Sirtex Medical Pty Ltd za dovajanje mikrokroglic SIR-Spheres, preden poskusijo vsaditi ta pripomoček.

13.1 Dodatki, ki jih ponuja družba Sirtex:

- Dovajalni komplet (SIR-D001)
- Dovajalna škatla (SIR-B001)
- V-viala (SIR-V001)
- Držalo V-viale (SIR-H001)

13.2 Dodaten potreben material:

- Dve 20-ml brizgi s priključkom luer lock, napolnjeni z neionsko raztopino (5-% glukoza/dekstroza ali vodo za injekcije).
 - Ne uporabite fiziološke raztopine.
 - Če se pri sladkornih bolnikih za vsaditev mikrokroglic SIR-Spheres uporabi 5-% glukoza/dekstroza, jih je treba spremljati za hiperglikemijo.
- Ena 20-ml brizga s priključkom luer lock, napolnjena z neionskim kontrastnim sredstvom.
- Mikrokater
- Mikrokateri morajo imeti notranji premer najmanj 0,53 mm (0,021 palca) in konfiguracijo konice s kotom 45° za žile z začetkom izhoda 90°.
- Sterilni vpojni material za zaščito sobe za angiografijo
- Alkoholni zloženci
- Prijemalka ali hemostat
- Merilnik radioaktivnosti
- Komplet za obravnavo sproščenega sevanja

13.3 Postopek vsaditve

Kateter za hepatično arterijo vstavi usposobljen intervencijski radiolog pod rentgenskim nadzorom. Ta metoda omogoča popoln nadzor nad mestom, kjer je kateter postavljen, in omogoča rutinsko preverjanje položaja katetra med postopkom vsaditve.

Pomembno je, da mikrokroglic SIR-Spheres ne dovajate v druge organe, zlasti trebušno slinavko, želodec ali dvanajstnik. Če obstaja kakršna koli možnost, da mikrokroglice SIR-Spheres prehajajo po gastroduodenalni arteriji (GDA), ni dovoljeno nadaljevati z vsaditvijo. Morda je bolje, da blokirate spojne žile z intraluminalno spiralo ali drugim sredstvom, da preprečite tok mikrokroglic SIR-Spheres v netačne organe.

Opomba: Praktično vsi zapleti pri uporabi mikrokroglic SIR-Spheres nastanejo zaradi nenamernega dovajanja mikrokroglic SIR-Spheres v majhne krvne žile, ki potekajo do trebušne slinavke, želodca ali dvanajstnika.

Radiolog mora večkrat preveriti položaj katetra med postopkom, da zagotovi ohranitev pravilne namestitve in da ne pride do povratnega toka mikrokroglic SIR-Spheres v druge organe. To se izvede z injiciranjem kontrastnega sredstva skozi odprtino za linijo B na uvajalnem kompletu SIR-Spheres med dovajanjem mikrokroglic SIR-Spheres. Kontrastno sredstvo se ne sme dovajati na odprtini za linijo D.

Mikrokroglice SIR-Spheres je treba dovajati počasi, s hitrostjo pod 5 ml na minuto. Hitro dovajanje lahko povzroči bolj koncentrirano suspenzijo mikrokroglic SIR-Spheres, kar lahko povzroči zamašitev mikrokaterja ali povraten pretok v hepatično arterijo ter druge organe. Na koncu postopka odstranite kateter.

14. RAZSTAVLJANJE

- Ko je infundiranje končano, odstranite pokrov z dovajalne škatle.
- Ne odklopite bolnikovega katetra s kompleta cevja.
- Previdno odstranite kateter z bolnika, ko je še vedno priključen na dovajalni komplet. Pri odstranjevanju katetra in ravnanju z njim

bodite previdni, saj je lahko kontaminiran s sevanjem. Navijte kateter in ga dajte v sterilno brisačo.

- Vse komponente pustite priključene in igle (hemostat) potisnite navzdol v V-vialo s ščitom, ki jo postavite (skupaj z morebitno kontaminiranimi dodatki, uporabljenimi pri postopku) v namenski vsebnik za radioaktivni material.
- Radioaktivne materiale je treba shranjevati skladno z lokalnimi predpisi, ki urejajo shranjevanje radioaktivnih materialov.

15. ČIŠČENJE IN ODSTRANJEVANJE ODPADKOV

- Po pripravi in dovajanju odmerka opremo in osebe preverite z ustreznim merilnikom radioaktivnosti, da zagotovite omejitve kakršne koli kontaminacije.
- Če so dodatki za večkratno uporabo (tj. ščit za iglo ali dovajalna škatla) vidno umazani, površine očistite s pršenjem čistilne raztopine (0,5-% natrijev hipoklorit, NaOCl), dokler niso popolnoma mokre. Počakajte 1 minuto. Brišite z mehko krpo, dokler ne odstranite vse vidne umazanije.
- Za razkuževanje vse površine popršite z 0,5-% raztopino NaOCl na razdalji 6–8 palcev, dokler niso popolnoma mokre. Počakajte najmanj 1 minuto. Potem jih obrišite z mehko krpo, da odstranite vse ostanke.
- Na dodatkih za večkratno uporabo ne uporabljajte čistil na osnovi alkohola ali abrazivnih sredstev.
- Pri dodatkih za večkratno uporabo ne uporabljajte toplotne sterilizacije.
- Materiale, ki so kontaminirani z radioaktivnimi materiali, je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi, ki urejajo odstranjevanje radioaktivnih materialov.

16. RADIACIJSKA VARNOST

V zvezi z vsaditvijo in nego po vsaditvi je treba upoštevati regulativne in lokalne smernice glede uporabe sevanja. Pri uporabi mikrokroglic SIR-Spheres mora biti vedno na voljo ustrezno umerjen merilnik radioaktivnosti, s katerim se ugotavlja in nadzira morebitno tveganje radioaktivne kontaminacije.

Spodaj so primeri izmerjene izpostavljenosti termoluminescentni dozimetriji (TLD) pri osebah.

Preglednica 1 – Odmerek izpostavljenosti na bolnika pri pripravi na vsaditev (tehnolog)

	Trup mSv (mrem)	Očesna leča mSv (mrem)	Dlani mSv (mrem)
Plitev odmerek (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Globok odmerek (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Pri čemer se predvideva ravnanje s pripomočkom 3 GBq in čas priprave odmerka 30 minut. Dozimetri TLD so se nosili v bližini medenice, na zavijkih ovratnika srajce in delovnem prstu.

Preglednica 2 – Odmerek izpostavljenosti na bolnika pri postopku vsaditve (zdravnik)

	Trup mSv (mrem)	Očesna leča mSv (mrem)	Dlani mSv (mrem)
Plitev odmerek (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Globok odmerek (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Pri čemer se predvideva povprečni odmerek pri bolniku približno 2 GBq in čas injiciranja odmerka 20 minut.

Podatki o izpostavljenosti pri bolnikih s povprečno vrednostjo sevanja 2,1 GBq približno 5-6 ur po vsaditvi na naslednjih razdaljah od bolnikovega trebuha:

Preglednica 3 – Izpostavljenost po vsaditvi

Razdalja	Izpostavljenost
0,25 m	18,8 μ Sv/h
0,5 m	9,2 μ Sv/h
1,0 m	1,5 μ Sv/h
2,0 m	0,4 μ Sv/h
4,0 m	< 0,1 μ Sv/h

17. POPRAVEK ZA RAZPADANJE

Fizikalni razpolovni čas itrija-90 je 64,1 ure. V času priprave odmerka za bolnika je treba upoštevati faktorje razpadanja radioaktivnosti, da se lahko izračuna resnična vrednost prisotne radioaktivnosti.

Preglednica 4 – Faktorji razpadanja mikrokroglic SIR-Spheres

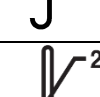
Ure	Faktor razpadanja
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Pozor: čas prvotnega umerjanja je treba pretvoriti na lokalni čas uporabnika.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Švica

PREGLEDNICA SIMBOLOV	
SIMBOL	DEFINICIJA SIMBOLA
	Proizvajalec
	Datum izdelave
	Glejte navodila za uporabo
	Pozor
	Rok uporabnosti
	Številka lota ali serije
	Kataloška številka
	Serijska številka
	Količina
	Sterilizirano z obsevanjem
	Sterilizirano s paro
	Ionizirajoče sevanje
	Samo za enkratno uporabo. Označuje medicinski pripomoček, ki je namenjen uporabi pri enem bolniku med enim posegom.

SIMBOL	DEFINICIJA SIMBOLA
	Ne sterilizirajte znova
	Pripomoček ni izdelan iz naravnega lateksa
	Ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana
	Hranite na suhem
	Temperaturna meja
	Pozor: v skladu z zveznim zakonom ZDA je prodaja tega pripomočka dovoljena samo zdravnikom ali zdravstvenim delavcem z licenco ali po njihovih naročilih.
	Uvoznik
	Pooblaščen zastopnik v Švici
	Pooblaščen zastopnik v Evropski skupnosti
	Znak CE + identifikacijska številka priglasega organa



Microesferas SIR-Spheres® (Microesferas de itrio-90) **SIR-Y001**

SPANISH

1. DESCRIPCIÓN

Las SIR-Spheres son microesferas biocompatibles que contienen itrio-90. El itrio-90 es un isótopo emisor de alta energía beta pura sin desintegración gamma primaria. La energía máxima de las partículas beta es de 2,27 MeV, con un promedio de 0,93 MeV. Tiene un período de semidesintegración de 64,1 horas. El rango de profundidad máxima de emisiones en el tejido es de 11 mm, con un promedio de 2,5 mm.

Las microesferas SIR-Spheres se implantan en los tumores hepáticos mediante una inyección con catéter en la arteria hepática. Las microesferas SIR-Spheres se distribuyen de manera heterogénea en el hígado, sobre todo a causa de las peculiares características fisiológicas del flujo arterial hepático, de la relación de vascularidad tisular entre el tejido tumoral y el tejido hepático normal y del tamaño del tumor. El tumor suele tener una mayor densidad de microesferas SIR-Spheres por unidad de distribución que el hígado normal. La densidad de microesferas SIR-Spheres en el tumor puede ser hasta 5 o 6 veces superior a la del tejido hepático normal. En general, 1 GBq de itrio-90 por kg de tejido proporciona una dosis de radiación de 49,67 Gy. Una vez que las microesferas SIR-Spheres se implantan en el hígado, no se metabolizan ni se excretan: permanecen en el hígado. Cada dispositivo ha de utilizarse con un solo paciente.

2. USO PREVISTO

Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 están previstas para su implantación en tumores hepáticos a través de la arteria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

Las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 están indicadas para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) inoperable o los tumores de hígado con metástasis inoperables producidos por un cáncer colorrectal primario en pacientes que no toleran o no responden al tratamiento con quimioterapia.

4. PRESENTACIÓN

Las microesferas SIR-90 se suministran en un vial con agua inyectable. Cada vial contiene 3 GBq $\pm$ 10 % (en el momento de la calibración) de ⁹⁰I en un total de 5 ml de agua inyectable. Cada vial contiene de 40 a 80 millones de microesferas con un diámetro entre 20 y 60 micras. El vial se envía dentro de un bote de plomo con un grosor mínimo de 6,4 mm. El paquete consiste en un vial de cristal con sello corrugado que contiene las microesferas SIR-Spheres y va dentro de un bote de plomo y un prospecto dentro de un envase de tipo A.

Las actividades específicas del paciente se preparan conforme a las instrucciones de la sección 11.

El vial y su contenido deben almacenarse dentro del contenedor donde se transporta a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C [59 y 77 °F]).

Las fechas de calibración (del contenido radiactivo) y de caducidad vienen impresas en la etiqueta del vial. La vida útil de las microesferas SIR-Spheres acaba 24 horas después de la fecha de calibración.

5. ACCESORIOS

Entre los accesorios que es posible utilizar para la preparación de la dosis y el procedimiento del implante cabe citar los siguientes:

- Juego de administración (SIR-D001)
- Vial en V y aguja con tapón de calibre 21 (SIR-V001)
- Soporte del vial en V (SIR-H001)
- Unidad de administración (SIR-B001)
- Blindaje para jeringa (SIR-S001)

Estos accesorios están diseñados para proteger tanto al usuario durante la preparación de la dosis como al usuario y el paciente durante el procedimiento de implantación. Las secciones 12-15 explican las precauciones de seguridad adicionales que los usuarios deben tomar para asegurarse de que la exposición a la radiación sea lo más baja que resulte razonablemente posible (ALARA, por sus siglas en inglés).

6. CONTRAINDICACIONES

Las microesferas SIR-Spheres están contraindicadas para pacientes que:

- Hayan recibido previamente radioterapia externa en el hígado.
- Padezcan ascitis o presenten insuficiencia hepática clínica.
- Tengan resultados significativamente anómalos en pruebas de la función hepática (PFFH).
- Tengan valores de bilirrubina totales $>2,0$ mg/dl y/o de albúmina $<3,0$ g/dl.
- Presenten una dosis de radiación absorbida en los pulmones ≥ 30 Gy según el cálculo del estudio con tecnecio-99m-macroagregados de albúmina (^{99m}Tc MAA) descrito en la sección 10.
- Tengan un angiograma de evaluación previa que evidencie posibles vías para la sedimentación de las microesferas en órganos no deseados, como el estómago, el páncreas o los intestinos.
- Estén embarazadas.

7. ADVERTENCIAS

• Administración de microesferas SIR-Spheres fuera de la diana

La administración involuntaria de microesferas SIR-Spheres a estructuras extrahepáticas, como el estómago, el duodeno, la vesícula o el páncreas puede dar lugar a lesiones por radiación en estas estructuras, incluyendo, entre otras complicaciones, dolor abdominal agudo, gastritis aguda, colecistitis aguda, pancreatitis aguda y ulceración gástrica. Deben utilizarse técnicas de angiografía para evitar la administración de microesferas SIR-Spheres a estructuras extrahepáticas fuera de la diana.

• Enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD)

La administración de una radiación excesiva al parénquima hepático normal puede provocar REILD. El riesgo de REILD también puede aumentar en pacientes con enfermedad hepática anterior. Deberá estudiarse una reducción de la actividad prescrita de las microesferas SIR-Spheres en los siguientes contextos clínicos:¹

- Reserva funcional hepática reducida debido a esteatosis, esteatohepatitis, hepatitis o cirrosis.
- Nivel de bilirrubina inicial elevado.
- Resección hepática previa.
- Terapia específica al hígado previa.

- Tratamiento integral previo con quimioterapia sistémica o tratamientos biológicos.

• Neumonitis por radiación

Unos altos niveles de radiación implantada o una derivación excesiva de esta al pulmón pueden provocar neumonitis por radiación. La dosis de radiación al pulmón debe limitarse a ≤ 30 Gy en una sola sesión de tratamiento y ≤ 50 Gy como dosis acumulada.

• Otros tipos de tumores

Aún están por determinar la seguridad, el funcionamiento y la relación riesgo-beneficio de las SIR-Spheres en el tratamiento de tipos de tumores concretos al margen de las indicaciones de uso.

8. PRECAUCIONES

- No se han establecido la seguridad y eficacia de este dispositivo en mujeres embarazadas, madres en periodo de lactancia o en niños.
- Se puede realizar una exploración SPECT o TEP de la parte superior del abdomen inmediatamente después de la implantación de las microesferas SIR-Spheres. La exploración SPECT o TEP detectará la radiación del itrio-90 para confirmar la ubicación de las microesferas en el hígado.
- Este producto es radiactivo. El uso de este dispositivo está regulado y es obligatorio acatar los reglamentos regionales al manipularlo.
- Deberán utilizarse técnicas aceptadas de protección contra la radiación para proteger al personal durante el manejo del isótopo y del paciente.
- Los pacientes pueden experimentar problemas gástricos después del tratamiento, pero es posible utilizar inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas del receptor H₂ de la histamina (bloqueadores de H₂) el día antes de la implantación de las microesferas SIR-Spheres y durante el tiempo que sea necesario, a fin de reducir las complicaciones gástricas.
- Los pacientes pueden experimentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de las microesferas SIR-Spheres; puede que sea necesario recurrir a analgésicos.
- Las microesferas SIR-Spheres demostraron un leve potencial de sensibilización en las pruebas dérmicas realizadas en un modelo con animales.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Cuando se trata al paciente con la técnica correcta, sin administrar radiación excesiva a ningún órgano, los acontecimientos adversos comunes tras la implantación de las microesferas SIR-Spheres son fiebre, disminución transitoria de la hemoglobina, trombocitopenia transitoria, anomalía leve o moderada en las pruebas de la función hepática (pequeños incrementos en la aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina), dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

Posibles acontecimientos adversos graves por alta radiación

Pancreatitis aguda: causa dolor abdominal intenso e inmediato. Debe confirmarse mediante una SPECT o TEP del abdomen y análisis de la amilasa sérica.

Neumonitis por radiación: causa tos improductiva en exceso. Debe confirmarse la neumonitis por radiografía.

Gastritis aguda: causa dolor abdominal. Debe confirmarse con los métodos habituales para el diagnóstico de úlceras gástricas.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Colecistitis aguda: causa considerable dolor en la parte superior del abdomen y puede precisar de una colecistectomía para su resolución. Debe confirmarse mediante estudios de imagen apropiados.

Enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD): la REILD es una complicación rara subsiguiente a la radioterapia interna selectiva (SIRT). La REILD se caracteriza por una abundancia de hallazgos temporales, clínicos, bioquímicos e histopatológicos bien definida. Se suele manifestar entre aproximadamente 4 y 8 semanas después de la SIRT y se caracteriza clínicamente por la ictericia y la ascitis en ausencia de progresión del tumor u obstrucción del conducto biliar.

El cuadro bioquímico típico de la REILD se significa por valores de bilirrubina elevados (>3 mg/dl) en casi todos los casos, fosfatasa alcalina elevada (ALP) y gamma-glutamiltansaminas (GGT) en la mayoría de los casos, acompañadas de una virtual ausencia de cambios en las transaminasas (AST y ALT). Si se realiza una biopsia de hígado, esta presenta un aspecto histológico típico de obstrucción sinusoidal que puede parecerse a una enfermedad venooclusiva.

El REILD puede ocurrir en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Un tratamiento profiláctico con metilprednisona y ácido ursodesoxicólico concurrente al primer día de la SIRT y continuado durante dos meses podría reducir la incidencia de REILD.

Para el tratamiento de la REILD también es posible considerar el uso de heparina de bajo peso molecular, pero tanto los corticosteroides como la heparina podrían ser útiles tan solo si se empiezan a administrar en los albores del curso de la enfermedad. Consulte también la *sección 7, Advertencias*.

10. SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS ANTERIORES AL TRATAMIENTO

Los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) inoperable o tumores hepáticos metastásicos inoperables de un cáncer colorrectal primario resistente o intolerante a quimioterapia pueden ser considerados para el tratamiento con SIR-Spheres. La posibilidad de resear tumores de manera segura se determina tras revisar las características individuales del paciente, por ejemplo durante un panel de evaluación tumoral multidisciplinar. Los pacientes se consideran refractarios o intolerantes a la quimioterapia después de al menos un tratamiento farmacológico o biológico. El posible beneficio de la radioterapia interna selectiva para controlar la enfermedad en el hígado se alcanza en pacientes con una anatomía vascular adecuada del hígado y los tejidos circundantes, una función hepática o una reserva hepática funcional relativamente buena, derivación pulmonar baja y una prescripción de actividad adecuada.

10.1 Pruebas para el paciente antes del tratamiento con microesferas SIR-Spheres

A fin de confirmar la idoneidad del paciente para recibir tratamiento con las microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 y determinar la dosis adecuada de SIR-Spheres que se debe prescribir, el paciente se someterá a las siguientes pruebas antes del tratamiento:

- Angiograma hepático para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Exploración con ^{99m}Tc-MAA para determinar el porcentaje de derivación pulmonar y evaluar la exposición a la dosis de radiación del pulmón.
- Pruebas bioquímicas de la función hepática.

- TC, TC/TEP o RM para determinar el alcance de la enfermedad y los volúmenes del pulmón, el tumor y el hígado para calcular la dosimetría.

10.2 Técnica para realizar la exploración intrahepática con tecnecio-MAA

Para evaluar la perfusión arterial del hígado y la fracción de marcador radiofarmacéutico que pasará por él y se alojará en los pulmones:

Inyecte unos 150 MBq de ^{99m}Tc-MAA en la arteria hepática con un catéter.

Utilice una cámara gamma con campo de visión grande y adquiera imágenes del tórax y el abdomen (con los mismos tiempos de adquisición).

Trace la región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) alrededor de todo el hígado y el pulmón y obtenga los recuentos totales para estos órganos.

10.3 Procedimiento de cálculo de derivación al pulmón

Calcule la fracción de derivación pulmonar (L) con la siguiente fórmula:

$$L = \left(\frac{\text{Recuento en pulmón}}{\text{Recuento en hígado} + \text{recuento en pulmón}} \right)$$

Ecuación 1

Para optimizar la relación entre riesgo y beneficio en pacientes que reciben las microesferas SIR-Spheres es necesario limitar la exposición de los pulmones a una radiación ≤30 Gy. La exposición a radiación de los pulmones estimada se calcula con la siguiente fórmula:

Actividad que podría llegar a alcanzar al pulmón:

$$A_{\text{Pulmón}} = A_{\text{Total}} \times L$$

Ecuación 2

Donde:

- $A_{\text{Pulmón}}$ = actividad en el pulmón (GBq)
- A_{Total} = actividad prescrita total (GBq)
- L = fracción de derivación pulmonar

Dado que cierta cantidad de actividad se deriva desde el hígado al pulmón, la dosis pulmonar resultante es:

$$D_{\text{Pulmón}} = \frac{49670 \times A_{\text{Pulmón}}}{M_{\text{Pulmón}}}$$

Ecuación 3

Donde:

- $D_{\text{Pulmón}}$ = dosis pulmonar (Gy)
- $A_{\text{Pulmón}}$ = actividad en el pulmón (GBq)
- $M_{\text{Pulmón}}$ = peso del pulmón (g)

11. CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

Existen dos métodos aceptados para calcular la dosis de radiación para el paciente: el modelo del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) y el modelo de partición.

11.1 Método del área de superficie corporal (BSA)

El método BSA ajusta la actividad de itrio-90 en función del tamaño del paciente y del tamaño del tumor en el hígado. El método BSA puede utilizarse cuando se trata el volumen de un solo lóbulo tratado, así como para el volumen de todo el hígado.

El enfoque del tratamiento lobular frente al tratamiento del hígado completo con microesferas SIR-Spheres se fundamenta en la presencia de tumores visibles en las imágenes adquiridas por TC o RM antes del tratamiento. Si solo hay tumores hepáticos visibles en un lóbulo, las microesferas SIR-Spheres deberán administrarse solo a dicho lóbulo, ahorrándole al otro la exposición innecesaria a radiación interna.

Primero es necesario determinar el BSA, que se calcula con la siguiente ecuación:

$$BSA = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Ecuación 4

Donde:

- BSA = área de superficie corporal
- H = estatura en metros
- W = peso en kilogramos

11.1.1 Cálculo de actividad prescrita para BSA para todo el hígado/tratamiento bilobular

$$A_{\text{Admin}} = (BSA - 0,2) \times \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tumor}} + V_{\text{Hígado sano}}} \right)$$

Ecuación 5

Donde:

- A_{Admin} = actividad de las SIR-Spheres al implante (GBq)
- V_{Tumor} = volumen del tumor
- $V_{\text{Hígado sano}}$ = volumen de tejido no tumoral en el volumen tratado

11.1.2 Cálculo de actividad prescrita para BSA para tratamiento lobular o superselectivo

En pacientes que reciban un tratamiento lobular o segmentario con las microesferas SIR-Spheres, la actividad prescrita debe reducirse en función del tamaño de la porción de hígado que vaya a tratarse.

$$A_{\text{Admin}} = \left[BSA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tumor}}}{V_{\text{Tratado}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Tratado}}}{V_{\text{Hígado}}} \right]$$

Ecuación 6

Donde:

- A_{Admin} = actividad de las SIR-Spheres al implante (GBq)
- V_{Tumor} = volumen del tumor en el volumen tratado (es decir, el lóbulo)
- V_{Tratado} = volumen de tejido no tumoral en el volumen tratado (es decir, el lóbulo)
- $V_{\text{Hígado}}$ = volumen total del hígado entero, incluido el tumor
- BSA = área de superficie corporal, conforme a la ecuación 5

11.2 Modelo de partición

Este método consiste en seleccionar dosis seguras de radiación para el hígado normal y el pulmón e implantar la actividad máxima que no supere dichos límites. La dosis recibida por el tumor no tiene límite superior.

El modelo de partición debe utilizarse cuando la masa tumoral conforme una área discreta del hígado. La técnica requiere realizar dos mediciones:

1. Medición del volumen del tumor y del hígado perfundido normal, determinada a partir de una exploración por TC o RM.
2. Medición de las proporciones de actividad de ^{99m}Tc-MAA que se alojan en el tumor, en el hígado perfundido normal y en el pulmón, determinada a partir de técnicas de imagen.

Por tanto, para calcular la actividad que va a implantarse es necesario lo siguiente:

- Determine los volúmenes del hígado perfundido normal y del tumor y convierta cada volumen a masa.²
- Determine el volumen del pulmón y conviértalo a masa.³
- Utilice la exploración con ^{99m}Tc-MAA para determinar la actividad en el pulmón, en el tumor y en el hígado perfundido normal.
- Determine la relación de actividad entre tejido tumoral y normal (TNR, por sus siglas en inglés), calculada como la actividad por unidad de masa del órgano o tejido, utilizando la siguiente ecuación:

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

$$TNR = \frac{A_{Tumor}/M_{Tumor}}{A_{PNL}/M_{PNL}}$$

= recuento promedio o actividad en el tumor
recuento promedio o actividad en el hígado
perfundido normal

Ecuación 7

Donde:

A_{Tumor} = actividad en el tumor

M_{Tumor} = peso del tumor

A_{PNL} = actividad en el hígado perfundido
normal

M_{PNL} = peso del hígado perfundido normal

Utilice las siguientes ecuaciones para calcular la actividad total que ha de implantarse. La actividad necesaria debe calcularse para incluir la dosis del pulmón y la normal como factores limitadores.

$$A_{Admin} = \frac{D_{PNL}(TNR * M_{Tumor} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Ecuación 8

Donde:

A_{Admin} = actividad de las SIR-Spheres al
implante (GBq)

D_{PNL} = promedio de dosis absorbida por
el hígado perfundido normal (Gy)

M_{Tumor} = peso del tumor (g)

M_{PNL} = peso del hígado perfundido normal (g)

L = fracción de derivación pulmonar

y

$$D_{Tumor} = TNR * D_{PNL}$$

Ecuación 9

Donde:

D_{Tumor} = dosis deseada absorbida por el
tumor (Gy)

12. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE DOSIS

12.1 Accesorios suministrados por Sirtex:

- Vial en V y aguja con protector de calibre 21 (SIR-V001)
- Soporte del vial en V (SIR-H001)
- Blindaje para jeringa (SIR-S001)

12.2 Productos necesarios adicionales:

- Agua estéril inyectable
- Dos agujas de calibre 25 con válvula y filtros
- Jeringa de 5 ml
- Torundas de algodón
- Pinzas
- Calibrador de dosis (cámara de iones)
- Medidor de radiación
- Equipo para derrames radiactivos

12.3 Procedimiento de preparación de dosis

- Desembale las microesferas SIR-Spheres. Deje el vial de cristal donde se transportan en su bote de plomo y coloque este en la mesa de trabajo.
- Retire el centro del sello de aluminio del vial en V estéril con las pinzas y limpie la membrana con un algodón empapado en alcohol.
- Coloque el vial en V en su soporte.
- Inserte una aguja corta de calibre 25 con filtro a través de la membrana del vial en V hasta que apenas la perfora, creando un orificio.
- Con el vial de transporte de las microesferas SIR-Spheres aún en el bote de plomo, agite las microesferas SIR-Spheres para reactivar la suspensión. La reactivación de la suspensión asegura una solución homogénea para la preparación de la dosis.
- Abra el bote de plomo y saque el vial de transporte con unas pinzas.

- Determine la actividad total de las microesferas SIR-Spheres en el vial de transporte con un calibrador de dosis y después devuelva el vial al bote de plomo.
- Determine el volumen que deberá extraer para conseguir la actividad específica indicada para el paciente.
- Retire el centro del sello de aluminio del vial de transporte de las microesferas SIR-Spheres y pase un algodón empapado en alcohol por la membrana.
- Inserte una aguja de calibre 25 con filtro a través de la membrana del vial de transporte para crear un orificio, asegurándose de que la aguja no toque en ningún momento el contenido del vial de transporte.
- Utilice una jeringa de calibre 21 con blindaje y de al menos 70 mm de longitud para punzar la membrana del vial de transporte de las microesferas SIR-Spheres, y muévela rápidamente hacia arriba y hacia abajo para mezclar bien las microesferas SIR-Spheres.
- Extraiga el volumen precalculado.
- Verifique la dosis del paciente en el vial en V. Para ello, vuelva a medir la actividad en el vial de transporte con el calibrador de dosis; en caso necesario, corrijala.
- Transfiera la actividad específica del paciente al vial en V con válvula que se encuentra en su soporte.
- Retire la válvula y coloque el tapón negro de manera segura en la abertura.

La actividad específica del paciente ya está lista para su transporte a la sala de implantación de las microesferas SIR-Spheres.

13. PROCEDIMIENTO DE IMPLANTACIÓN

Los médicos deben consultar el manual de forma-ción de Sirtex Medical Pty Ltd. para administrar las microesferas de resina SIR-Spheres antes de tratar de implantar este dispositivo.

13.1 Accesorios suministrados por Sirtex:

- Juego de administración (SIR-D001)
- Unidad de administración (SIR-B001)
- Vial en V (SIR-V001)
- Soporte del vial en V (SIR-H001)

13.2 Productos necesarios adicionales:

- Dos jeringas Luer-Lock de 20 ml llenas de solución no iónica (una solución al 5 % de glucosa/dextrosa o agua inyectable).
 - No utilice solución salina.
 - Se debe vigilar una posible hiperglucemia en pacientes con diabetes si se utiliza la solución de glucosa/dextrosa al 5 % para implantar las SIR-Spheres.
- Una jeringa Luer-Lock de 20 ml llena de un medio de contraste no iónico.
- Microcatéter.
 - Los microcatéteres deben tener un diámetro interno de al menos 0,53 mm (0,021 in) y una configuración en punta de 45° para vasos con un ángulo de origen de 90°.
- Material absorbente estéril para proteger el equipo angiográfico.
- Torundas de algodón.
- Pinzas comunes o hemostáticas.
- Medidor de radiación.
- Equipo para derrames radiactivos.

13.3 Procedimiento del implante

Un radiólogo intervencionista capacitado insertará el catéter arterial hepático bajo guía radioscópica. Este método permite controlar por completo la ubicación exacta del catéter y la verificación rutinaria de su posición durante todo el procedimiento de implantación.

Es imprescindible que las microesferas SIR-Spheres no se administren a otros órganos,

en especial al páncreas, el estómago o el duodeno. Si existe la más mínima posibilidad de que las microesferas SIR-Spheres pasen hacia la arteria gastroduodenal (AGD), no se debe continuar con la implantación. Puede ser preferible bloquear los vasos de derivación con una bobina intraluminal o con otro método para evitar que las microesferas SIR-Spheres fluyan hacia órganos fuera de la diana.

Nota: Prácticamente todas las complicaciones derivadas de las microesferas SIR-Spheres tienen su origen en la administración involuntaria de las microesferas a los vasos sanguíneos pequeños que van al páncreas, el estómago o el duodeno.

El radiólogo debe verificar repetidamente la posición del catéter durante el procedimiento para asegurarse de que sigue correctamente ubicado y de que no se produce un retroflujo de las microesferas SIR-Spheres hacia otros órganos. Para ello, se inyecta un medio de contraste por el puerto de la línea B del juego de administración de SIR-Spheres durante la administración de las microesferas. El contraste no debe administrarse por el puerto de la línea D.

Las microesferas SIR-Spheres deben administrarse lentamente, a un ritmo que no supere los 5 ml por minuto. Una administración rápida puede dar lugar a una suspensión más concentrada de las SIR-Spheres, lo que puede obstruir el microcatéter o provocar un retroflujo hacia la arteria hepática y hacia otros órganos. El catéter se retira al finalizar el procedimiento.

14. DESMONTAJE

- Cuando se haya completado la infusión, retire la tapa de la unidad de administración.
- No desconecte el catéter del paciente del juego de tubos.
- Con cuidado, extraiga el catéter del paciente mientras sigue conectado al juego de administración. Preste atención al retirar y manipular el catéter, ya que puede estar contaminado de radiactividad. Enrolle el catéter y envuélvalo en una toalla estéril.
- Sin desconectar nada, utilice un hemostato para empujar las agujas dentro del vial en V blindado y coloque el conjunto (con todos los accesorios del procedimiento que puedan estar contaminados) en el correspondiente recipiente para materiales radiactivos.
- Los materiales radiactivos deben almacenarse de conformidad con los reglamentos regionales que rigen el almacenamiento de dichos materiales.

15. LIMPIEZA Y ELIMINACIÓN DE RESIDUOS

- Después de la preparación y administración de la dosis, inspeccione el equipo y al personal con el medidor de radiación pertinente a fin de garantizar que se contenga cualquier posible contaminación.
- Si los accesorios reutilizables (p. ej., el blindaje de la jeringa o la unidad de administración) están visiblemente sucios, limpie las superficies rociándolas hasta saturarlas con una solución de limpieza (hipoclorito de sodio [NaClO] al 0,5 %). Deje actuar la solución durante 1 minuto. Pase un paño suave por la superficie hasta eliminar toda la suciedad visible.
- Para desinfectar, rocíe todas las superficies hasta saturarlas con una solución de NaClO al 0,5 % a una distancia de 15-20 cm (6-8 pulgadas). Deje actuar la solución durante al menos 1 minuto. A continuación, pase un paño suave por la superficie para eliminar cualquier residuo.
- No utilice limpiadores a base de alcohol o abrasivos con los accesorios reutilizables.
- No trate de esterilizar los accesorios reutilizables con calor.
- Los materiales contaminados con sustancias radiactivas deben desecharse de conformidad con los reglamentos regionales que rigen la eliminación de dichos materiales.

16. SEGURIDAD EN RADIACIÓN

Deben seguirse las normativas reglamentarias y locales sobre el uso de radiación en lo relativo a la implantación y los cuidados posteriores a esta. Un medidor de radiación correctamente calibrado debe estar disponible en todo momento cuando se manipulen las SIR-Spheres a fin de identificar y controlar los posibles riesgos de contaminación radiactiva.

A continuación figuran ejemplos de exposición del personal medidos con dosimetría por termoluminiscencia (DTL).

Tabla 1. Dosis de exposición por paciente en la preparación del implante (al técnico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dosis profunda (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Suponiendo la manipulación de un dispositivo de 3 Gbq y un tiempo de preparación de dosis de 30 minutos. El técnico llevó los detectores de DTL cerca de la pelvis, en la solapa de la camisa y en el dedo de trabajo.

Tabla 2. Dosis de exposición por paciente para el procedimiento de implantación (al médico)

	Tronco mSv (mrem)	Cristalino mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dosis profunda (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Suponiendo una dosis promedio para el paciente de aproximadamente 2 GBq y un tiempo de inyección de la dosis de 20 minutos.

Datos de exposición de pacientes a los que se implantó un promedio de 2,1 GBq tomados unas 5-6 horas después de la implantación y a las siguientes distancias del abdomen del paciente:

Tabla 3. Exposición posterior a la implantación

Distancia	Exposición
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	<0,1 µSv/h

17. CORRECCIÓN POR DESINTEGRACIÓN

El periodo de semidesintegración física del ⁹⁰Y es de 64,1 horas. Deben aplicarse los factores de desintegración de radiación en el momento de la preparación de la dosis para poder calcular el valor real de radiactividad presente.

Tabla 4. Factores de desintegración de las microesferas SIR-Spheres

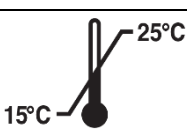
Horas	Factor de desintegración
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Precaución: La hora de la calibración inicial debe adaptarse para reflejar la zona horaria local del usuario.

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
(Suiza)

TABLA DE SÍMBOLOS	
SÍMBOLO	DEFINICIÓN DEL SÍMBOLO
	Fabricante
	Fecha de fabricación
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Número de catálogo
	Número de serie
	Cantidad
	Esterilizado por radiación
	Esterilizado por vapor
	Radiación ionizante
	Para un solo uso. Indica que un producto sanitario debe ser utilizado en un solo paciente durante una sola intervención.

SÍMBOLO	DEFINICION DEL SÍMBOLO
	No reesterilizar
	El producto no está hecho con látex de caucho natural
	No usar si el envase está dañado
	Mantener seco
	Límite de temperatura
R_x ONLY	Precaución: Las leyes federales estadounidenses permiten la venta de este dispositivo exclusivamente por prescripción médica o de personal sanitario autorizado
	Importador
	Representante autorizado en Suiza
	Representante autorizado en la Unión Europea
	Marcado CE + número de identificación del organismo notificado



SIR-Spheres® Mikrosfärer (Yttrium-90-mikrosfärer) SIR-Y001

SWEDISH

1. BESKRIVNING

SIR-Spheres mikrosfärer består av biokompatibla mikrosfärer som innehåller yttrium-90. Yttrium-90 är en högenenergetisk rent betastrålande isotop utan primär gammastrålning. Betapartiklarnas maxenergi är 2,27 MeV med en medelenergi på 0,93 MeV. Halveringstiden är 64,1 timmar. Strålningens maximala räckvidd i vävnad är 11 mm med en medelräckvidd på 2,5 mm.

SIR-Spheres-mikrosfärer implanteras i levertumörer genom injektion i arteria hepatica hjälp av en kateter. SIR-Spheres-mikrosfärerna distribueras icke-uniformt i levern, främst på grund av leverartär-flödets unika fysiologiska egenskaper, förhållandet mellan tumörens och den normala levervävnadens vaskulariseringsgrad samt tumörens storlek. Tumören erhåller vanligen en distribution av SIR-Spheres-mikrosfärer med högre densitet per enhet än den normala levervävnaden. Densiteten av SIR-Spheres-mikrosfärer i tumören kan vara så hög som 5 till 6 gånger den normala levervävnadens densitet. 1 GBq yttrium 90/kg vävnad ger i allmänhet en stråldos motsvarande 49,67 Gy. SIR-Spheres-mikrosfärer varken metaboliseras eller utsöndras efter att de har implanterats i levern utan kvarstannar permanent i levern. Varje enhet är avsedd för användning till en patient.

2. AVSEDD ANVÄNDNING

SIR-Spheres Y-90 resinmikrosfärer är avsedda för implantation i levertumörer via arteria hepatica.

3. INDIKATIONER

SIR-Spheres Y-90 resinmikrosfärer är indicerade för behandling av icke resektabel hepatocellulär cancer (HCC) och icke resektabla levermetastaser utgående från primär kolorektal cancer hos patienter som är refraktära mot eller inte tolererar kemoterapi.

4. LEVERANS

SIR-Spheres mikrosfärer tillhandahålls i en ampull med vatten för injektion. Varje ampull innehåller 3 GBq $Y^{90} \pm 10\%$ (vid kalibreringstidpunkten) till en sammanlagd volym av 5 ml vatten för injektion. Varje ampull innehåller 40–80 miljoner mikrosfärer med en diameter på mellan 20 och 60 mikrometer. Ampullen transporteras i en minst 6,4 mm tjock blybehållare. Förpackningen består av en glasam-pull med SIR-Spheres-mikrosfärer, förseglad via krimpning, i en blybehållare samt en bipacksedel i en förpackning av typ A.

Patientspecifika aktiviteter förbereds enligt avsnitt 11.

Ampullen och dess innehåll ska förvaras i transportbehållaren vid rumstemperatur (15–25 °C; 59–77 °F).

Kalibreringsdatum (för det radioaktiva innehållet) samt utgångsinformation är tryckt på ampullens etikett. SIR-Spheres-mikrosfärerna är användbara fram till 24 timmar efter kalibreringstidpunkten.

5. TILLBEHÖR

Tillbehör som kan användas för dosberedningen och implantationen innefattar:

- Införingsset (SIR-D001)
- V-ampull och nål 21 G med skydd (SIR-V001)
- V-ampullhållare (SIR-H001)
- Tillförselsbox (SIR-B001)
- Sprutskydd (SIR-S001)

Dessa tillbehör är utformade för att skydda användaren under dosberedningen samt användaren och patienten under implantationen. Avsnitt 12–15 innehåller ytterligare säkerhetsåtgärder för användare, för att säkerställa att exponeringen för strålning hålls så låg som rimligen möjligt (ALARA, "as low as reasonably achievable").

6. KONTRAINDIKATIONER

SIR-Spheres-mikrosfärer är kontraindicerade för patienter som:

- tidigare har genomgått extern strålbehandling av levern
- har ascites eller är i klinisk leversvikt
- uppvisar kraftigt onormala leverfunktionsvärden
- med totalbilirubin > 2,0 mg/dl och/eller albumin < 3,0 g/dl
- ≥ 30 Gy absorberad stråldos för lungorna, bedömd med den ^{99m}Tc MAA-skintigrafi (teknetium-99m makroaggregerat albumin) som beskrivs i avsnitt 10
- vars förberedande angiografi uppvisar potentiella banor för deponering av mikrosfärer i icke avsedda organ, såsom ventrikeln, pankreas eller tarmen
- är gravida

7. VARNINGAR

- **Tillförsel av SIR-Spheres-mikrosfärer till icke avsedda organ**
Oavsiktlig tillförsel av SIR-Spheres-mikrosfärer till extrahepatiska strukturer, såsom ventrikeln, duodenum, gallblåsan eller pankreas, kan resultera i strålskador på dessa strukturer, inklusive bl.a. akuta buksmärter, akut gastrit, akut kolekystit, akut pankreatit och peptiskt ulcus. Angiografimetoder måste användas för att förhindra tillförsel av SIR-Spheres-mikrosfärer till icke avsedda extrahepatiska strukturer.
- **Leverskada orsakad av radioembolisering, REILD (radioembolization induced liver disease)**
Tillförsel av alltför kraftig strålning till det normala leverparenkymet kan leda till REILD. Risken för REILD kan också vara ökad hos patienter med befintlig leversjukdom. I följande kliniska situationer bör en reduktion av den ordinerade SIR-Spheres-mikrosfäraktiviteten övervägas¹:

- nedsatt funktionell reserv i levern på grund av steatos, fettleverhepatit, hepatit eller cirros
- förhöjd bilirubinnivå vid baslinjen
- tidigare leverresektion
- tidigare behandling riktad mot levern
- omfattande tidigare systemisk cytostatikabehandling och/eller behandlingar med biologiska läkemedel

• Strålningspneumonit

Kraftig strålning från implantationen och/eller uttalad shuntning till lungorna kan leda till strålningspneumonit. Stråldosen till lungorna måste begränsas till ≤ 30 Gy för en enskild behandlingssession och ≤ 50 Gy som ackumulerad dos.

• Andra tumörtyper

Säkerheten, prestandan och risk/nytta-profilen för SIR-sfärer vid behandling av vissa tumörtyper utanför indikationerna har ännu inte fastställts.

8. FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Säkerheten och effektiviteten för denna produkt hos gravida eller ammande kvinnor eller hos barn har inte fastställts.
- En SPECT- eller PET-undersökning av övre buken kan utföras omedelbart efter implantation av SIR-Spheres-mikrosfärer. SPECT- eller PET-undersökningen detekterar strålning från yttrium-90 för bekräftelse av mikrosfärernas placering i levern.
- Denna produkt är radioaktiv. Användningen av denna produkt är reglerad och lokala bestämmelser måste följas vid hantering av denna produkt.
- Godkända strålskyddsmetoder ska användas för att skydda personalen vid hantering av såväl isotopen som patienten.
- Patienten kan få problem från magsäcken efter behandlingen, men protonpumpshämmare (PPI) eller histamin-2-receptorantagonister (H-2-blockerare) kan sättas in dagen före implantation av SIR-Spheres-mikrosfärer och fortsätta ges efter behov för att reducera magsäcksrelaterade komplikationer.
- Patienten kan uppleva buksmärter omedelbart efter administrering av SIR-Spheres-mikrosfärer och smärtlindring kan behöva ges.
- Vid dermal testning av SIR-Spheres-mikrosfärer på djur har en lätt risk för sensibilisering påvisats.

9. ÖNSKADE HÄNDELSER

När patienten behandlas med korrekt metod, utan att något organ erhåller alltför kraftig strålning, utgörs de vanliga önskade händelserna efter att patienten erhållit SIR-Spheres-mikrosfärerna av feber, övergående sänkning av hemoglobinnivå, övergående trombocytopeni, lätt till måttligt onormala leverfunktionsvärden (lätt ökning av ASAT, alkaliskt fosfat, bilirubin), buksmärter, illamående, kräkning och diarré.

Potentiella allvarliga önskade händelser på grund av kraftig strålning

Akut pankreatit: orsakar omedelbara svåra buksmärter. Verifieras via SPECT- eller PET-undersökning av buken och analys av serumamylas.

Strålningspneumonit: orsakar kraftig icke-produktiv hosta. Verifieras via radiologiska tecken på pneumonit.

Akut gastrit: orsakar buksmärter. Verifieras via standardmetoder för diagnostisering av gastrit/ulceration.

Akut kolekystit: orsakar signifikanta smärtor i övre delen av buken och kan kräva kolekystektomi. Verifieras via lämpliga bildframställnings-undersökningar.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

Leverskada orsakad av radioembolisering, REILD (radioembolization induced liver disease): REILD är en sällsynt komplikation efter radioembolisering (SIRT, selective Internal Radiation Therapy). REILD kännetecknas av en väldefinierad konstellation av tidsmässigt relaterade, kliniska, biokemiska och histopatologiska fynd. Den uppträder vanligen cirka 4 till 8 veckor efter SIRT och kännetecknas kliniskt av ikterus och ascites i frånvaro av tumörprogress eller gallgångshinder.

Den typiska biokemiska bilden vid REILD är förhöjt bilirubin (> 3 mg/dl) i nästan samtliga fall, förhöjt alkaliskt fosfat (ALP) och gamma-glutamyltransferas (GGT) i de flesta fall, med så gott som ingen förändring av transaminaserna (ASAT och ALAT). Den typiska histologiska bilden vid leverbiopsi är sinusoidal obstruktion som kan likna veno-okklusiv sjukdom.

REILD kan förekomma både hos patienter med och utan cirros.

Profylaktisk behandling med metylprednisolon och ursodeoxikolsyra med start på dagen för SIRT-behandlingen och därefter fortsättningsvis i två månader kan eventuellt minska incidensen av REILD.

Vid behandling av REILD kan heparin med låg molekylvikt också övervägas, men såväl kortikosteroider som heparin är eventuellt endast till hjälp om de sätts in mycket tidigt i sjukdomsförloppet. Se även *Avsnitt 7 Varningar*.

10. PATIENTSELEKTION OCH TEST FÖRE BEHANDLING

Patienter med icke resektabel hepatocellulär cancer (HCC) eller icke resektabla levermetastaser utgående från primär kolorektal cancer, refraktära eller intoleranta mot kemoterapi, kan komma ifråga för behandling med SIR-Spheres. Möjligheten till säker resektion av tumör(er) fastställs genom genomgång av den individuella patientens situation, till exempel av ett multidisciplinärt team för cancerbehandling. Patienter anses vara refraktära eller intoleranta mot kemoterapi efter minst ett läkemedel eller biologiskt läkemedel. Den potentiella fördelen med radioembolisering (SIRT) för sjukdomskontroll i levern kan förverkligas hos patienter med lämplig kärlanatom i levern och omgivande vävnad, relativt god leverfunktion eller funktionell leverreserv, låg lungshunt och lämplig ordination av aktivitet.

10.1 Patienttester före behandling med SIR-Spheres-mikrosfärer

Följande tester utförs före behandling för att säkerställa att patienten är lämplig för behandling med SIR-Spheres Y-90 resinmikrosfärer och för att bestämma lämplig dos SIR-Spheres för ordination:

- En leverangiografi för att kartlägga det arteriella kärltrådet i levern
- ^{99m}Tc MAA-skintigrafi för bestämning av lungshunt i procent, för bedömning av vilken stråldos lungorna kommer exponeras för
- Biokemiska leverfunktionstester
- CT, PET/CT eller MR för att bestämma omfattningen av sjukdomen samt lung-, tumör- och levervolym för dosimetriberäkningar

10.2 Teknik för utförande av leverscintigrafi med teknetium-MAA

För bedömning av leverns arteriella perfusion och fraktionen radiofarmaceutisk isotop som kommer att passera genom levern och deponeras i lungorna:

Injicera cirka 150 MBq ^{99m}Tc -MAA i arteria hepatica via en kateter.

Använd en gammakamera med stort synfält för att ta bilder av thorax och buken (med samma insamlingsstid).

Rita en ROI (Region of Interest) runt hela levern och hela lungorna och ta fram det totala antalet pulser (counts) för lungorna och för levern.

10.3 Beräkning av lungshunt

Beräkna lungshuntsfraktionen (L) med hjälp av följande formel:

$$L = \left(\frac{\text{lungpulser}}{\text{leverpulser} + \text{lungpulser}} \right)$$

Ekvation 1

För att optimera risken vs nyttan för patienter som får SIR-Spheres-mikrosfärer måste lungornas exponering för strålning begränsas till ≤ 30 Gy. Beräkning av lungornas förväntade exponering för strålning kan utföras med följande formel:

Aktivitet som potentiellt kan nå lungan:

$$A_{\text{lungor}} = A_{\text{total}} \times L$$

Ekvation 2

Där:
 A_{lungor} = aktivitet i lungorna (GBq)
 A_{total} = total ordinerad aktivitet (GBq)
 L = lungshuntfraktion

Den resulterande lungdosen, under antagande att en given mängd aktivitet shuntas från levern till lungorna:

$$D_{\text{lungor}} = \frac{49670 \times A_{\text{lungor}}}{M_{\text{lungor}}}$$

Ekvation 3

Där:
 D_{lungor} = lungdos (Gy)
 A_{lungor} = aktivitet i lungorna (GBq)
 M_{lungor} = lungornas massa (g)

11. BERÄKNING AV INDIVIDUELL DOS

Det finns två accepterade metoder för att beräkna stråldosen till patienten: kroppsytmodellen (BSA, Body Surface Area) och kompartmentmodellen.

11.1 Kroppsytmetoden (BSA)

Vid kroppsytmetoden (BSA) varierar yttrium-90-aktiviteten efter patientens och levertumörens storlek. Kroppsytmetoden kan användas vid behandling av volymen av en enskild behandlad lob såväl som vid behandling av hela levern.

Huruvida behandling med SIR-Spheres-mikrosfärer ska utföras lobärt eller i hela levern bestäms på grundval av förekomsten av synliga tumörer vid CT- eller MR-undersökning före behandlingen. Om levertumörer endast ses i en lob bör SIR-Spheres-mikrosfärer administreras endast till den loben, så att den kontralaterala loben besparas från onödig intern strålning.

Kroppsytan (BSA) måste först bestämmas; den beräknas med hjälp av följande ekvation.

$$Kroppsytan = 0,20247 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$$

Ekvation 4

Där:
 $Kroppsytan$ = kroppsytan
 H = längd i meter
 W = vikt i kilogram

11.1.1 Beräkning av ordinerad aktivitet enligt kroppsytmetod för behandling av hela levern/leverlob

$$A_{\text{admin}} = (kroppsytan - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{tumör}}}{V_{\text{tumör}} + V_{\text{normal lever}}} \right)$$

Ekvation 5

Där:
 A_{admin} = SIR-Spheres-aktivitet för implantation (GBq)
 $V_{\text{tumör}}$ = tumörvolym
 $V_{\text{normal lever}}$ = icke-tumörvävnadens volym i den behandlade volymen

11.1.2 Beräkning av ordinerad aktivitet enligt kroppsytmetod för lobär eller superselektiv behandling

För patienter som får lobär eller segmentell behandling med SIR-Spheres-mikrosfärer måste den ordinerade aktiviteten reduceras i enlighet med storleken på den del av levern som behandlas.

$$A_{\text{admin}} = \left[kroppsytan - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{tumör}}}{V_{\text{behandlad}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{behandlad}}}{V_{\text{lever}}} \right]$$

Ekvation 6

Där:
 A_{admin} = SIR-Spheres-aktivitet för implantation (GBq)
 $V_{\text{tumör}}$ = tumörvolym i den behandlade volymen (dvs. loben)
 $V_{\text{behandlad}}$ = icke-tumörvävnadens volym i den behandlade volymen (dvs. loben)
 V_{lever} = hela leverns totala volym, inklusive tumör
 $Kroppsytan$ = kroppsytan enligt ekvation 5

11.2 Kompartimentmodell

Denna modell innefattar val av stråldoser som är säkra för den normala levervävnaden och lungorna och implantation av den maxaktivitet som inte kommer att överskrida dessa gränser. Det finns ingen övre gräns för dosen till tumören.

Kompartimentmodellen bör användas i de fall där tumörmassan utgör ett avgränsat område i levern. För denna teknik behöver två mätningar utföras:

1. Mätning av tumörvolymen och den normala perfunderade levervävnadens volym med hjälp av en CT- eller MR-undersökning.
2. Mätning av andelarna ^{99m}Tc MAA-aktivitet i tumören, den normala perfunderade levervävnaden samt lungorna, bestämda utifrån en gammakameraundersökning.

För att beräkna den aktivitet som ska implanteras är det därför nödvändigt att:

- Bestämma volymerna på den normala perfunderade levervävnaden respektive tumören och konvertera varje volym till massa²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- Bestäm aktiviteten i lungorna, tumören och den perfunderade normala levervävnaden med hjälp av ^{99m}Tc MAA-skintigrafi
- Bestäm förhållandet mellan tumöraktivitet och aktivitet i normal vävnad (TNR) beräknad som aktivitet per massenhet organ eller vävnad, med användning av följande ekvation:

$$TNR = \frac{A_{\text{tumör}}/M_{\text{tumör}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

= $\frac{\text{genomsnittligt antal pulser (counts) eller aktivitet i tumör}}{\text{genomsnittligt antal pulser (counts) eller aktivitet i perfunderad normal lever}}$

Ekvation 7

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol

Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

Där:

$A_{tumör}$ = aktivitet i tumör

$M_{tumör}$ = tumörmassa

A_{PNL} = aktivitet i den perfunderade normala levervävnaden

M_{PNL} = den perfunderade normala levervävnadens massa

Använd följande ekvationer för att beräkna den totala aktiviteten som ska implanteras. Den aktivitet som krävs ska vara beräknad så att hänsyn tas till doserna i lungorna och normal vävnad som begränsande faktorer.

$$A_{admin} = \frac{D_{PNL}(TNR * M_{tumör} + M_{PNL})}{49670 * (1 - L)}$$

Ekvation 8

Där:

A_{admin} = SIR-Spheres-aktivitet för implantation (GBq)

D_{PNL} = genomsnittlig absorberad dos i perfunderad normal levervävnad (Gy)

$M_{tumör}$ = tumörmassa (g)

M_{PNL} = perfunderad normal levervävnads massa (g)

L = lungshuntfraktion

och

$$D_{tumör} = TNR * D_{PNL}$$

Ekvation 9

Där:

$D_{tumör}$ = önskad absorberad dos i tumören (Gy)

12. DOSBEREDNING

12.1 Tillbehör som tillhandahålls av Sirtex:

- V-ampull och nål 21 G med skydd (SIR-V001)
- V-ampullhållare (SIR-H001)
- Sprutskydd (SIR-S001)

12.2 Ytterligare material som behövs:

- Sterilt vatten för injektion
- Två 25 G luftningsnålar med filter
- 5 ml-spruta
- Alkoholtorkar
- Pincett/tång
- Doskalibrator (jonkammare)
- Strålningsmätare för övervakning
- Sats för radioaktivt spill

12.3 Dosberedning

- a. Packa upp SIR-Spheres-mikrosfärerna men låt transportampullen av glas vara kvar i blybehållaren, och placera den på arbetsbänken.
- b. Använd en pincett/tång till att ta av aluminiumförseglingens mittsektion från den sterila V-ampullen och rengör membranet med en alkoholtork.
- c. Placera V-ampullen i V-ampullhållaren.
- d. För in en kort 25 G-nål med filter genom membranet på V-ampullen tills nålen nått och jämnt penetrerar membranet för att åstadkomma luftning.
- e. Låt transportampullen med SIR-Spheres-mikrosfärer vara kvar i blybehållaren och skaka den för att resuspendera SIR-Spheres-mikrosfärerna. Genom att resuspendera säkerställs en homogen lösning för dosberedning.
- f. Öppna blybehållaren och ta ut transportampullen med hjälp av en pincett/tång.
- g. Bestäm SIR-Spheres-mikrosfärernas totala aktivitet i transportampullen med hjälp av en doskalibrator och sätt sedan tillbaka transportampullen i blybehållaren igen.
- h. Bestäm volymen som ska dras upp för att tillhandahålla den avsedda patientspecifika aktiviteten.
- i. Ta av aluminiumförseglingens mittsektion från transportampullen med SIR-Spheres-

mikrosfärerna och rengör membranet med en alkoholtork.

- j. För in en 25 G-nål med filter genom membranet på transportampullen för att åstadkomma luftning, och säkerställ samtidigt att nålen inte kommer nära transportampullens innehåll.
- k. Använd en avskärmd spruta med en 21 G-nål, minst 70 mm lång, till att punktera membranet på transportampullen med SIR-Spheres-mikrosfärerna, och dra snabbt upp och ned flera gånger så att SIR-Spheres-mikrosfärerna blandas ordentligt.
- l. Dra upp den i förväg beräknade volymen.
- m. Verifiera patientdosen i V-ampullen genom att åter mäta aktiviteten i transportampullen med hjälp av doskalibratoren och korrigera vid behov.
- n. Överför den patientspecifika aktiviteten till den luftade V-ampullen i V-ampullhållaren.
- o. Avlägsna luftningsnålen och placera den svarta proppen stadigt i öppningen.

Den patientspecifika aktiviteten är nu klar att transporteras till det rum där implantationen av SIR-Spheres-mikrosfärerna ska ske.

13. IMPLANTATION

Läkare måste läsa utbildningshandboken för tillförsel av SIR-Spheres-mikrosfärer från Sirtex Medical Pty Ltd innan försök görs att implantera denna produkt.

13.1 Tillbehör som tillhandahålls av Sirtex:

- Införingsset (SIR-D001)
- Tillförselsbox (SIR-B001)
- V-ampull (SIR-V001)
- V-ampullhållare (SIR-H001)

13.2 Ytterligare material som behövs:

- Två 20 ml luerlocksprutor fyllda med icke-jonisk lösning (antingen 5 % glukos/dextros eller vatten för injektion).
 - Använd ej koksaltlösning.
 - Patienter med diabetes ska övervakas med avseende på hyperglykemi om 5 % dextros/glukos används för att implantera SIR-Spheres.
- En 20 ml luerlockspruta fylld med icke-jonisk kontrast
- Mikrokateter
 - Mikrokatetrarna ska ha en innerdiameter på minst 0,53 mm (0,021 tum) och en 45°-spetskonfiguration för kärl som avgår i 90° vinkel.
- Sterilt absorberande material för skydd av angiografirummet
- Alkoholtorkar
- Pincetter/tänger eller kärklämmare
- Strålningsmätare för övervakning
- Sats för radioaktivt spill

13.3 Implantation

Leverartärkatetern förs in av en utbildad interventionell radiolog under vägledning med röntgen. Denna metod medger fullständig kontroll av exakt var katetern placeras och möjliggör rutinkontroller av kateterns position under hela implantationen.

Det är avgörande att SIR-Spheres-mikrosfärer inte levereras till andra organ, i synnerhet inte till pankreas, ventrikeln eller duodenum. Om det finns någon som helst risk för att SIR-Spheres-mikrosfärer kan passera ner genom a. gastroduodenalis får implantationen inte genomföras. Det kan vara att föredra att blockera shuntande kärl med en intraluminal coil eller annat medel för att förhindra att SIR-Spheres-mikrosfärer förs till icke avsedda organ.

Obs! Så gott som samtliga komplikationer från SIR-Spheres-mikrosfärer orsakas av oavsiktlig leverans av SIR-Spheres-mikrosfärer till de små blodkärl som försörjer pankreas, ventrikeln eller duodenum.

Radiologen måste upprepade gånger kontrollera kateterns position under proceduren för att säkerställa att den fortfarande är korrekt placerad och att reflux av SIR-Spheres-mikrosfärer till andra organ inte sker. Detta utförs genom att kontrast injiceras via B-slangporten på SIR-Spheres-införingssetet under tillförseln av SIR-Spheres-mikrosfärer. Kontrast får inte administreras i D-slangporten.

SIR-Spheres-mikrosfärerna måste levereras långsamt med en hastighet av högst 5 ml per minut. En snabb tillförsel kan resultera i en mer koncentrerad suspension av SIR-Spheres som kan orsaka tilltäppning i mikrokatetern, eller reflux bakåt i a. hepatica och in till andra organ. När proceduren har avslutats avlägsnas katetern.

14. NEDMONTERING

- Ta av locket från tillförselsboxen när infusionen är genomförd.
- Koppla inte bort patientkatetern från slangsetet.
- Ta försiktigt bort katetern från patienten medan den fortfarande är ansluten till införingssetet. Var försiktig när du tar bort och hanterar katetern eftersom den kan vara radioaktivt kontaminerad. Rulla ihop katetern och linda in den i en steril handduk.
- Låt allting vara anslutet och tryck ned nålarna med en kärklämmare i den skyddade V-ampullen och placera den (tillsammans med alla potentiellt kontaminerade tillbehör från proceduren) i den särskilt avsedda behållaren för radioaktivt material.
- Radioaktiva material måste förvaras i enlighet med lokala bestämmelser för förvaring av radioaktivt material.

15. RENGÖRING OCH BORTSKAFFNING AV AVFALL

- Efter dosberedning och -tillförsel, mät utrustning och personer med en lämplig strålningsmätare för övervakning för att säkerställa att eventuell kontamination begränsas.
- Om återanvändbara tillbehör (dvs. Sprutskyddet eller tillförselsboxen) är synligt nedsmutsade ska yttorna rengöras genom sprayning med rengöringslösning (0,5 % natriumhypoklorit, NaOCl) tills de är ordentligt våta. Låt stå i en minut. Torka av med en mjuk duk tills all synlig smuts har avlägsnats.
- För desinfektion, spraya alla ytor med 0,5 % NaOCl-lösning på 15–20 cm (6–8 tum) avstånd tills de är helt våta. Låt stå i minst en minut. Torka sedan av med en mjuk duk så att alla lösningsrester avlägsnas.
- Alkoholbaserade rengöringsmedel eller slipande produkter får inte användas på de återanvändbara tillbehören.
- Försök inte att värmesterilisera de återanvändbara tillbehören.
- Material som är kontaminerade med radioaktivt material måste bortskaffas i enlighet med lokala bestämmelser för bortskaffning av radioaktivt material.

16. STRÅLSÄKERHET

Bestämmelser utfärdade av ansvariga myndigheter och lokala riktlinjer avseende strålning ska följas vad gäller implantation och vård efter implantation. En korrekt kalibrerad strålningsmätare för övervakning måste alltid finnas tillgänglig vid hantering av SIR-Spheres för identifiering och kontroll av potentiella risker för radioaktiv kontamination.

Nedan ges exempel på stråldoser till personalen uppmätt med termoluminescensdosimetri (TLD).

Tabell 1 – Exponeringsdos per patient under implantationsförfarandet (den biomedicinska analytikern)

	Bålen mSv (mrem)	Ögats lins mSv (mrem)	Händerna mSv (mrem)
Ytlig dos (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Djup dos (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Under antagande av hantering av en produkt på 3 GBq och en dosberedningstid på 30 minuter. TLD-enheterna bär nära bäckenet, på skjortsribben och på fingret.

Tabell 2 – Exponeringsdos per patient under implantationen (läkaren)

	Bålen mSv (mrem)	Ögats lins mSv (mrem)	Händerna mSv (mrem)
Ytlig dos (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Djup dos (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Under antagande av en genomsnittlig patientdos på cirka 2 GBq och en dosinjektionstid på 20 minuter.

Exponeringsdata från patienter som erhållit implantation med i genomsnitt 2,1 GBq, vid cirka 5–6 timmar efter implantation, på följande avstånd från patientens buk:

Tabell 3 – Exponering efter implantation

Avstånd	Exponering
0,25 m	18,8 µSv/h
0,5 m	9,2 µSv/h
1,0 m	1,5 µSv/h
2,0 m	0,4 µSv/h
4,0 m	< 0,1 µSv/h

17. KORREKTION FÖR SÖNDERFALL

Halveringstiden för yttrium-90 är 64,1 timmar. Faktorer för radioaktivt sönderfall ska tillämpas vid tidpunkten för beredning av patientdosen, för beräkning av den föreliggande faktiska radioaktiviteten.

Tabell 4 – Sönderfallsfaktorer för SIR-Spheres mikrosfärer

Timmar	Sönderfallsfaktor
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772
Försiktighet! Tidpunkten för den initiala kalibreringen måste konverteras till användarens lokala tid.	

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Schweiz

SYMBOLTABELL	
SYMBOL	SYMBOL-FÖRKLARINGAR
	Tillverkare
	Tillverkningsdatum
	Se bruksanvisningen
	Försiktighet
	Använd senast-datum
	Lot- eller batchkod
	Katalognummer
	Serienummer
	Antal
	Steriliserad med strålning
	Steriliserad med ånga
	Joniserande strålning
	Endast för engångsbruk. Avser en medicinteknisk produkt som är avsedd för användning till en enda patient vid en enda procedur.

SYMBOL	SYMBOL-FÖRKLARINGAR
	Får ej resteriliseras
	Produkten är inte tillverkad med naturgummilTEX.
	Får ej användas om förpackningen är skadad
	Skyddas mot väta
	Temperaturgränser 15°C – 25°C
	Obs! Enligt federal (USA) lag får denna produkt endast säljas av eller på ordination av en legitimerad läkare/sjuksköterska.
	Importör
	Auktoriserad representant i Schweiz
	Auktoriserad representant i EU
	CE-märke och ID-nummer för anmält organ 2797



SIR-Spheres® Mikroküreleri (Yttrium-90 Mikroküreleri) **SIR-Y001**

TURKISH

1. TANIM

SIR-Spheres mikroküreleri yttrium-90 içeren biyoyoumlu mikrokürelerden oluşur. Yttrium-90, primer gama emisyonu olmayan, yüksek enerjili, saf beta yayan bir izotopdur. Beta partiküllerinin maksimum enerjisi 2,27 MeV olup ortalaması 0,93 MeV şeklindedir. Yarı ömrü 64,1 saattir. Dokuda emisyonların maksimum aralığı 11 mm olup ortalaması 2,5 mm'dir.

SIR-Spheres mikroküreleri bir kateter kullanılarak hepatic arter içine enjeksiyon yoluyla hepatic tümörlere implante edilir. SIR-Spheres mikroküreleri temel olarak hepatic arteriyel akışın benzersiz fizyolojik özellikleri, doku vaskülitisi açısından tümörün normal karaciğere oranı ve tümörün büyüklüğü nedeniyle karaciğer içinde homojen olmayan bir şekilde dağılır. Tümör genellikle normal karaciğere göre birim başına daha yüksek yoğunlukta SIR-Spheres mikroküreleri dağılımına sahip olur. SIR-Spheres mikrokürelerinin tümör içinde yoğunluğu normal karaciğer dokusunun 5 ila 6 kat fazlası olabilir. Genel olarak 1 GBq yttrium-90/kg doku miktarı 49,67 Gy radyasyon dozu sağlar. SIR-Spheres mikroküreleri karaciğere implante edildikten sonra metabolize edilmeyen veya atılmazlar ve karaciğerde kalıcı olarak kalırlar. Her cihaz tek hastada kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

2. KULLANIM AMACI

SIR-Spheres Y-90 resin mikrokürelerinin hepatic arter yoluyla hepatic tümörler içine implantasyonu amaçlanmıştır.

3. KULLANIM ENDİKASYONLARI

SIR-Spheres Y-90 resin mikroküreleri kemoterapiyi tolere edemeyen veya refrakter olan primer kolorektal kanser hastalarında rezekte edilemeyen metastatik karaciğer tümörleri veya rezekte edilemeyen hepatoselüler karsinom (HSK) tedavisinde endikedir.

4. SAĞLANMA ŞEKLİ

SIR-Spheres mikroküreleri enjeksiyonluk suyla bir flakon içinde sağlanır. Her flakon, toplam 5 ml enjeksiyonluk su içinde 3 GBq Y⁹⁰ ± %10 (kalibrasyon zamanında) içerir. Her flakon 20 ile 60 mikron arasında çapa sahip 40 – 80 milyon mikroküre içerir. Flakon 6,4 mm minimum kalınlıkta kurşun bir çanakta gönderilir. Paket, A tipi ambalaj içinde bir prospektüsten ve bir kurşun çanak içinde sıkıştırılarak mühürlenmiş SIR-Spheres mikroküreleri cam flakonundan oluşur.

Hastaya özel aktiviteler Bölüm 11 ile uyumlu olarak hazırlanır.

Flakon ve içeriği oda sıcaklığında taşıma kabı içinde saklanmalıdır (15 - 25 °C; 59 - 77 °F).

Kalibrasyon tarihi (radyoaktif içerik için) ve son kullanma tarihi bilgisi flakon etiketinde basılıdır. SIR-Spheres mikroküreleri faydalı ömrü kalibrasyon zamanından 24 saat sonra sonlanır.

5. AKSESUARLAR

Doz hazırlama ve implantasyon işlemi için kullanılabilecek aksesuarlar şunları içerir:

- İletme Seti (SIR-D001)
- V-Flakon ve kapaklı 21 G iğne (SIR-V001)
- V-Flakon Tutucu (SIR-H001)
- İletme Kutusu (SIR-B001)
- Şırınga Siperi (SIR-S001)

Bu aksesuarlar doz hazırlama sırasında kullanıcıyı ve implantasyon işlemi sırasında kullanıcı ve hastayı siperlemek üzere tasarlanmıştır. Bölüm 12 -15 radyasyona maruz kalmanın mümkün olduğunca düşük tutulduğundan (ALARA) emin olmak üzere kullanıcılar için ek güvenlik önlemleri sağlanmaktadır.

6. KONTRENDİKASYONLAR

SIR-Spheres mikroküreleri aşağıdaki durumların bulunduğu hastalarda kontrendikedir:

- daha önce karaciğere eksternal ışın radyasyon tedavisi
- asit veya klinik karaciğer yetmezliği
- önemli ölçüde anormal karaciğer fonksiyon testleri (KCFT'ler)
- Total bilirubin > 2,0 mg/dL ve/veya Albumin < 3,0 g/dL
- Bölüm 10 içinde tanımlanan Teknesyum-99m makroagrega albumin (^{99m}Tc MAA) çalışması ile tahmin edildiği şekilde ≥ 30 Gy akciğerlerde emilen radyasyon dozu
- mikrokürelerin mide, pankreas veya bağırsak gibi hedef dışı organlarda birikmesi için olası yolları gösteren bir ön değerlendirme anjiyogramı
- hamilelik

7. UYARILAR

- **SIR-Spheres mikrokürelerinin Hedef Dışı İletimi**
SIR-Spheres mikrokürelerinin mide, duodenum, safra kesesi veya pankreas gibi karaciğer dışı yapılara istenmeden iletilmesi bu yapılarda radyasyon hasarına akut karın ağrısı, akut gastrit, akut kolesistit, akut pankreatit ve peptik ülserasyon dahil ama bunlarla sınırlı olmamak üzere neden olabilir. SIR-Spheres mikrokürelerinin herhangi bir karaciğer dışı yapıya hedef dışı iletimini önlemek üzere anjiyografik teknikler kullanılmaktadır.

• Radyoembolizasyon Kaynaklı Karaciğer Hastalığı (REILD)

Normal karaciğer parankimine aşırı radyasyon verilmesi REILD ile sonuçlanabilir. REILD riski önceden karaciğer hastalığı olan hastalarda da artmış olabilir. Aşağıdaki klinik durumlarda SIR-Spheres mikrokürelerinin yazılan aktivitesini azaltma konusu düşünülmelidir¹:

- Steatoz, steatohepatit, hepatit veya siroz nedeniyle azalmış karaciğer fonksiyonel rezervi
- Artmış bazal bilirubin seviyesi
- Daha önce hepatic rezeksiyon
- Daha önce karaciğere yönlendirilmiş tedavi
- Sistemik kemoterapi ve/veya biyolojik tedavilerle daha önce kapsamlı tedavi

• Radyasyon Pnömoniti

Yüksek implante edilmiş radyasyon seviyeleri ve/veya akciğere belirgin şant durumu radyasyon pnömonitine yol açabilir. Akciğer radyasyon dozu tek tedavi seansı için ≤ 30 Gy ve kümülatif doz olarak ≤ 50 Gy ile sınırlanmalıdır.

• Diğer Tümör Tipleri

Kullanım endikasyonları dışında belirli tümör tipleri için tedavide SIR-Spheres güvenliliği, performansı ve fayda/risk profili henüz belirlenmemiştir.

8. ÖNLEMLER

- Bu cihazın hamile kadınlar, emziren anneler veya çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.
- SIR-Spheres mikrokürelerinin implantasyonundan hemen sonra üst abdomen SPECT veya PET taraması yapılabilir. SPECT veya PET taraması mikrokürelerin karaciğere yerleştirilmesini doğrulamak üzere yttrium-90'dan radyasyonu saptayacaktır.
- Bu ürün radyoaktiftir. Bu cihazın kullanımı düzenlenmektedir ve bu cihaz ile çalışırken yerel düzenlemeler izlenmelidir.
- Hem izotop hem hasta ile çalışırken personeli korumak için kabul edilmiş radyasyondan korunma teknikleri kullanılmaktadır.
- Hastalar tedavi sonrasında gastrik problemler yaşayabilir ama gastrik komplikasyonları azaltmak için SIR-Spheres mikrokürelerinin implantasyonundan önceki gün proton pompası inhibitörleri (PPI) veya histamin H2-reseptörü antagonistleri (H2 bloke eden ajanlar) kullanılıp gerektiği şekilde devam ettirilebilir.
- Hastalar SIR-Spheres mikrokürelerinin uygulanmasından hemen sonra karın ağrısı yaşayabilir ve ağır kesiciler gerekebilir.
- SIR-Spheres mikroküreleri bir hayvan modelinde dermal olarak test edildiğinde hafif bir sensitizasyon potansiyeli göstermiştir.

9. ADVERS OLAYLAR

Hasta uygun bir teknikle ve herhangi bir organa aşırı radyasyon verilmeden tedavi edildiğinde SIR-Spheres mikrokürelerini aldıktan sonra sık görülen advers olaylar ateş, hemoglobinde geçici azalma, geçici trombositopeni, hafif ila orta derecede karaciğer fonksiyon testi bozukluğu (hafif aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz ve bilirubin artışı), karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishaldir.

Yüksek Dozda Radyasyon Nedeniyle Olası Ciddi Advers Olaylar

Akut Pankreatit: hemen şiddetli karın ağrısına neden olur. Abdominal SPECT veya PET ile doğrulayın ve serum amilazı testi yapın.

Radyasyon Pnömoniti: belirgin ve bağımsız öksürüğe neden olur. Röntgende pnömonit bulgularıyla doğrulayın.

Akut Gastrit: karın ağrısına neden olur. Gastrik ülserasyona tanı koymak üzere standart yöntemlerle doğrulayın.

Akut Kolesistit: ciddi üst karın ağrısına neden olur ve geçmesi için kolesistektomi gerekebilir. Uygun görüntüleme çalışmalarıyla doğrulayın.

Radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı (REILD):

REILD, Selektif Internal Radyasyon Tedavisi (SIRT) sonrasında nadir bir komplikasyondur. REILD temporal, klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulguların iyi tanımlanmış bir setiyle karakterizedir. Tipik olarak SIRT'ten yaklaşık 4 ila 8 hafta sonra ortaya çıkar ve tümör ilerlemesi veya safra kanalı obstrüksiyonu olmadan sarılık ve asitle klinik olarak karakterizedir.

Tipik REILD biyokimyasal tablosu hemen hemen tüm vakalarda artmış bilirubin (> 3 mg/dL), çoğu vakada artmış alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve beraberinde transaminazlarda (AST ve ALT) hemen hemen hiç değişiklik olmaması şeklindedir. Karaciğer biyopsisi yapılsa tipik histolojik görünüm veno-oklüziv hastalığa benzeyebilecek şekilde sinüzoidal obstrüksiyondur.

REILD hem sirotik hem nonsirotik hastalarda oluşabilir.

¹ Gil-Alzugaray et al. Hepatology, Vol 57, No. 3, 2013.

SIRT gününde başlayıp iki ay boyunca devam edecek şekilde metilprednizolon ve ursodeoksikolik asit ile profilaktik tedavi vermek REILD insidansını azaltabilir.

REILD tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin de düşünülebilir ama hem kortikosteroidler hem heparin ancak hastalığın seyrinde çok erken dönemde başlanırsa faydalı olabilir. Ayrıca bakınız *Bölüm 7 Uyarılar*.

10. HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİ ÖNCESİ TESTLER

Rezekte edilemeyen hepatoselüler karsinomlu (HSK) veya kemoterapiye refrakter veya tolere edemeyen primer kolorektal kanserden rezekte edilemeyen metastatik karaciğer tümörleri olan hastalar SIR-Spheres ile tedavi için değerlendirilebilir. Tümörün/tümörlerin güvenli bir şekilde rezeksiyonunu yapma imkanı örneğin bir multidisipliner tümör kurulu sırasında hastaya özgü özelliklerin gözden geçirilmesiyle belirlenir. Hastalar en az bir ilaç veya biyolojik ürün sonrasında kemoterapiye refrakter veya bunu tolere edemez olarak değerlendirilir. Karaciğer içinde hastalık kontrolü için selektif internal radyasyon tedavisinin olası faydası karaciğer ve çevre dokunun uygun vasküler anatomisi, nispeten iyi karaciğer fonksiyonu veya fonksiyonel karaciğer rezervi ve düşük akciğer şantı bulunan ve yazılan aktivitenin uygun olduğu hastalarda gerçekleşir.

10.1 SIR-Spheres Mikroküreleri ile Tedavi Öncesinde Hasta Testleri

Aşağıdaki testler hastanın SIR-Spheres Y-90 resin mikroküreleri ile tedaviye uygun olduğundan emin olmak ve yazılacak uygun SIR-Spheres dozunu belirlemek için tedavi öncesinde yapılır:

- Karaciğerin arteriyel anatomisini belirlemek için bir hepatik anjiyogram
- Akciğerin radyasyon dozuna maruz kalmasını değerlendirmek için yüzde akciğer şantını belirlemek üzere ^{99m}Tc MAA Taraması
- Karaciğer fonksiyonunun biyokimyasal testleri
- Hastalık yayılımı, akciğer, tümör ve karaciğer hacimlerini dozimetri hesapları için belirlemek üzere BT, PET/BT veya MRG

10.2 İntrahepatik Teknesyum MAA Taramasını Yapma Tekniği

Karaciğer perfüzyonunu ve karaciğer içinden geçip akciğerlerde kalacak radyofarmasötik izleyici fraksiyonunu değerlendirmek için:

Bir kateter yoluyla hepatik artere yaklaşık 150 MBq ^{99m}Tc MAA enjeksiyonu yapın.

Büyük bir FOV gama kamera kullanın ve toraks ve abdomenin görüntülerini elde edin (aynı çekim süresi ile).

Tüm karaciğer ve tüm akciğer etrafında ilgililenen bölge (ROI) çizin ve akciğer ve karaciğer için toplam sayımları alın.

10.3 Akciğer Şantı Hesaplama İşlemi

Akciğer şantı fraksiyonunu (L) şu formülü kullanarak hesaplayın:

$$L = \left(\frac{\text{Akciğer Sayımları}}{\text{Karaciğer Sayımları} + \text{Akciğer Sayımları}} \right)$$

Denklem 1

SIR-Spheres mikroküreleri alan hastalarda risk ve faydayı optimize etmek için akciğerlerin radyasyona maruz kalmasını ≤ 30 Gy ile sınırlamak gerekir. Akciğerlerin tahmini radyasyona maruz kalmasının hesaplanması şu formülle yapılır:

Akciğerlere ulaşması olası aktivite:

$$A_{\text{akciğer}} = A_{\text{toplam}} \times L$$

Denklem 2

Burada:

$A_{\text{akciğer}}$ = akciğer aktivitesi [GBq]

A_{toplam} = toplam yazılan aktivite [GBq]
 L = akciğer şant fraksiyonu

Belirli bir aktivite miktarının karaciğerden akciğere şant yaptığını dikkate alarak oluşan akciğer dozu:

$$D_{\text{akciğer}} = \frac{49670 \times A_{\text{akciğer}}}{M_{\text{akciğer}}}$$

Denklem 3

Burada:

$D_{\text{akciğer}}$ = akciğer dozu [Gy]

$A_{\text{akciğer}}$ = akciğer aktivitesi [GBq]

$M_{\text{akciğer}}$ = akciğer kitlesi [g]

11. BİREYSEL DOZUN HESAPLANMASI

Hasta radyasyon dozunu hesaplamanın Vücut Yüzey Alanı (VYA) modeli ve partiyon modeli olarak kabul edilmiş iki yöntemi vardır.

11.1 Vücut Yüzey Alanı (VYA) Yöntemi

VYA yöntemi yitrium-90 aktivitesini hastanın iriliği ve karaciğer içinde tümörün büyüklüğüne göre değiştirir. VYA yöntemi tek bir tedavi edilen lob hacmi veya tüm karaciğeri tedavi ederken kullanılabilir.

SIR-Spheres mikroküreleri ile lobar tedavi veya tüm karaciğerin tedavi edilmesi yaklaşımı tedavi öncesi BT veya MR görüntülemeye görünür tümörlerin varlığını temel alır. Eğer karaciğer tümörleri sadece bir lobda görülürse SIR-Spheres mikroküreleri sadece o loba uygulanmalıdır ve böylece kontralateral lob gereksiz internal radyasyondan korunmalıdır.

Önce VYA belirlenmelidir ve şu denklem kullanılarak hesaplanır:

$$VYA = 0,20247 \times \text{Boy}^{0,725} \times \text{Ağırlık}^{0,425}$$

Denklem 4

Burada:

VYA = Vücut Yüzey Alanı

Boy = metre olarak yükseklik

$Ağırlık$ = kilogram olarak ağırlık

11.1.1 Tüm karaciğer / bilobar tedavi için VYA uyarınca yazılacak aktivitenin hesaplanması

$$A_{\text{uygulan}} = (VYA - 0,2) + \left(\frac{V_{\text{Tümör}}}{V_{\text{Tümör}} + V_{\text{normal karaciğer}}} \right)$$

Denklem 5

Burada:

A_{uygulan} = implante edilecek SIR-Spheres aktivitesi [GBq]

$V_{\text{Tümör}}$ = tümör hacmi

$V_{\text{Normal Liver}}$ = tedavi edilen hacimde tümör dışı doku hacmi

11.1.2 Lobar veya süperselektif tedavi için VYA uyarınca yazılacak aktivitenin hesaplanması

SIR-Spheres mikroküreleri ile lobar veya segmental tedavi alan hastalarda yazılan aktivite tedavi edilmekte olan karaciğer kısmının büyüklüğüne göre azaltılmalıdır.

$$A_{\text{uygulan}} = \left[VYA - 0,2 + \left(\frac{V_{\text{Tümör}}}{V_{\text{Tedavi Edilen}}} \right) \right] \times \left[\frac{V_{\text{Tedavi Edilen}}}{V_{\text{Karaciğer}}} \right]$$

Denklem 6

Burada:

A_{uygulan} = implante edilecek SIR-Spheres aktivitesi [GBq]

$V_{\text{Tümör}}$ = tedavi edilen hacimde (örn. lob) tümör hacmi

$V_{\text{Tedavi Edilen}}$ = tedavi edilen hacimde (örn. lob) tümör dışı doku hacmi

$V_{\text{Karaciğer}}$ = tümör dahil tüm karaciğerin toplam hacmi

BSA = Denklem 5 Uyarınca Vücut Yüzey Alanı

11.2 Partiyon Modeli

Bu yöntem normal karaciğer ve akciğer için güvenli radyasyon dozları seçilip bu sınırları aşmayacak maksimum aktivitenin implantasyonunu içerir. Tümörün aldığı dozun bir üst sınırı yoktur.

Partiyon modeli tümör kitlesi karaciğer içinde ayrı bir alan olduğunda kullanılmalıdır. Teknik iki ölçümün yapılmasını gerektirir:

1. Bir BT veya MR taramadan belirlendiği şekilde tümör hacmi ve normal perfüzyon alan karaciğer hacminin ölçümü
2. Görüntüleme ile belirlendiği şekilde tümör, normal perfüzyon alan karaciğer ve akciğerde kalan ^{99m}Tc MAA aktivitesi oranlarının ölçümü.

Bu nedenle implante edilecek aktiviteyi hesaplamak için şunları yapmak gerekir:

- Normal perfüzyon alan karaciğer ve tümör hacimlerini belirlemek ve her hacmi kitleye dönüştürmek²
- Determine the volume of the lung and convert to mass³
- ^{99m}Tc MAA taraması kullanılarak akciğer, tümör ve perfüzyon alan normal karaciğerde aktiviteyi belirleyin
- Aşağıdaki denklem kullanılarak organ veya doku birim kitlesi başına aktivite olarak hesaplanan Tümör/Normal Aktivite Oranını (TNR) belirleyin:

$$TNR = \frac{A_{\text{Tümör}}/M_{\text{Tümör}}}{A_{\text{PNL}}/M_{\text{PNL}}}$$

$$= \frac{\text{aver(tümörde ortalama sayımlar veya aktivite)}}{(\text{perfüzyon alan normal karaciğerde ortalama sayımlar veya aktivite})}$$

Denklem 7

Burada:

$A_{\text{Tümör}}$ = Tümörde aktivite

$M_{\text{Tümör}}$ = Tümör kitlesi

A_{PNL} = Perfüzyon alan normal karaciğerde aktivite

M_{PNL} = Perfüzyon alan normal karaciğer kitlesi

İmplant edilecek toplam aktiviteyi hesaplamak için aşağıdaki denklemleri kullanın. Gereken aktivite, sınırlayıcı faktörler olarak akciğer ve normal doku dozlarını dikkate alacak şekilde hesaplanmalıdır.

$$A_{\text{uygulan}} = \frac{D_{\text{PNL}} (TNR * M_{\text{Tümör}} + M_{\text{PNL}})}{49670 * (1 - L)}$$

Denklem 8

Burada:

A_{uygulan} = İmplant edilecek SIR-Spheres aktivitesi [GBq]

D_{PNL} = Perfüzyon alan normal karaciğere ortalama emilen doz [Gy]

$M_{\text{Tümör}}$ = Tümör kitlesi [g]

M_{PNL} = Perfüzyon alan normal karaciğer kitlesi [g]

L = Akciğer Şant Fraksiyonu

ve

$$D_{\text{Tümör}} = TNR * D_{\text{PNL}}$$

Denklem 9

Burada:

$D_{\text{Tümör}}$ = Tümörde istenen emilen doz [Gy]

12. DOZ HAZIRLAMA İŞLEMİ

12.1 Sirtex tarafından sağlanan aksesuarlar:

- V-Flakon ve kapaklı 21 G iğne (SIR-V001)
- V-Flakon Tutucu (SIR-H001)
- Şırınga Siperi (SIR-S001)

12.2 Gereken ek malzeme:

- Ateril enjeksiyonluk su
- Filtreli iki 25 G hava çıkışı iğnesi
- 5 ml şırınga
- Alkollü mendiller
- Forseps

² ICRP, 2015. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44(2S).

³ Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam MG. Lung shunt and lung dose calculation methods for radioembolization treatment planning. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Mar;65(1):32-42.

- Doz Kalibratörü (iyon bölmesi)
- Radyasyon ölçüm cihazı
- Radyasyon döküntü kiti

12.3 Doz Hazırlama İşlemi

- SIR-Spheres mikrokürelerini ambalajından çıkarıp cam sevkıyat flakonunu kurşun çanağı içinde bırakın ve tezgaha koyun.
- Steril V-Flakondan alüminyum mührün ortasını forsepsle çıkarın ve septumu bir alkollü mendille silin.
- V-Flakonu V-Flakon tutucuya yerleştirin.
- V-Flakonun septumu içinden septumu ancak delip bir hava çıkışı oluşturacak şekilde filtreli kısa bir 25 G iğne yerleştirin.
- SIR-Spheres mikroküreleri sevkıyat flakonunu kurşun çanakta bırakıp SIR-Spheres mikrokürelerini tekrar asılı duruma getirmek üzere çalkalayın. Tekrar asılı duruma getirme doz hazırlamak için homojen bir solüsyon sağlar.
- Kurşun çanağı açın ve forseps kullanarak sevkıyat flakonunu çıkarın.
- Sevkıyat flakonundaki SIR-Spheres mikrokürelerinin toplam aktivitesini bir doz kalibratörü kullanarak belirleyin ve sonra sevkıyat flakonunu tekrar kurşun çanağa koyun.
- Hastada amaçlanan spesifik aktiviteyi sağlayacak şekilde çekilecek hacmi belirleyin.
- SIR-Spheres mikrokürelerinin sevkıyat flakonunun alüminyum mührünün ortasını çıkarın ve septumu alkollü mendille silin.
- Sevkıyat flakonunun septumu içinden bir hava açıklığı oluşturacak şekilde filtreli bir 25 G iğne yerleştirin ve iğnenin sevkıyat flakonu içeriğinin uzağında olduğundan emin olun.
- SIR-Spheres mikroküreleri sevkıyat flakonunun septumunu delmek için en az 70 mm uzunluğunda bir 21 G iğne takılı bir siperli şırınga kullanın ve SIR-Spheres mikrokürelerini iyice karıştırmak üzere birkaç kez hızla çekip geri verin.
- Önceden hesaplanan hacmi çekin.
- V-Flakon içindeki hasta dozunu sevkıyat flakonundaki aktiviteyi doz kalibratörüyle tekrar ölçerek doğrulayın ve gerekirse düzeltin.
- Hastaya özel aktiviteyi V-Flakon tutucu içindeki hava çıkışı V-Flakon içine aktarın.
- Hava çıkışını çıkarın ve açıklığa siyah tıkaçı sağlam bir şekilde yerleştirin

Hastaya özel aktivite artık SIR-Spheres mikroküreleri implantasyon odasına nakil için hazırdır.

13. İMPLANTASYON İŞLEMİ

Doktorlar bu cihazın implantasyonuna kalkışmadan önce SIR-Spheres resin mikroküreleri iletilmesi için Sirtex Medical Pty Ltd Eğitim Kılavuzuna başvurmalarıdır.

13.1 Sirtex tarafından sağlanan aksesuarlar:

- İletme Seti (SIR-D001)
- İletme Kutusu (SIR-B001)
- V-Flakon (SIR-V001)
- V-Flakon Tutucu (SIR-H001)

13.2 Gereken ek malzeme:

- Noniyonik solüsyonla (%5 glukoz/dekstroz veya enjeksiyonluk su) dolu iki 20 ml Luer Lock Şırınga.
 - o Salin kullanmayın
 - o Eğer SIR-Spheres implantasyonu için %5 dekstroz/glukoz kullanılırsa diyabetli hastalar hiperglisemi açısından izlenmelidir
- Noniyonik kontrastla dolu bir 20 ml Luer Lock Şırınga

- Mikrokateter
 - o Mikrokateterlerin iç çapı en az 0,53 mm (0,021 inç) olmalı ve 90° çıkış açılı damarlar için 45° uç konfigürasyonu bulunmalıdır.
- Anjiyografi odasının korunması için steril emici materyal
- Alkollü mendiller
- Forseps veya hemostat
- Radyasyon ölçüm cihazı
- Radyasyon döküntü kiti

13.3 İmplantasyon İşlemi

Hepatik arter kateteri röntgen kılavuzluğu altında eğitimli bir girişimsel radyolog tarafından yerleştirilir. Bu yöntem kateterin tam olarak nereye yerleştirildiği konusunda tam kontrol sağlar ve implantasyon işlemi boyunca kateter pozisyonunun rutin kontrolünü mümkün kılar.

SIR-Spheres mikrokürelerinin özellikle pankreas, mide veya duodenum olmak üzere diğer organlara iletilmemesi çok önemlidir. Eğer SIR-Spheres mikrokürelerinin Gastroduodenal arter (GDA) yoluyla aşağıya geçmesi olasılığı varsa implantasyona devam edilmemelidir. SIR-Spheres mikrokürelerinin hedef dışı organlara akmasını önlemek için şant yapan damarların bir intraluminal sarmalla veya diğer ajanlarla tıkanması tercih edilebilir.

Not: SIR-Spheres mikroküreleriyle oluşan hemen hemen tüm komplikasyonlar SIR-Spheres mikrokürelerinin pankreas, mide veya duodenuma giden küçük kan damarlarına istenmeden iletilmesi nedeniyle oluşur.

Radyolog, işlem sırasında doğru yerde kaldığından ve SIR-Spheres mikrokürelerinin başka bir organa reflüsünün gerçekleşmediğinden emin olmak üzere kateter pozisyonunu tekrar tekrar kontrol etmektedir. Bu işlem SIR-Spheres mikrokürelerinin iletilmesi sırasında SIR-Spheres İletme Setinin B hattı portu içinden kontrast madde enjeksiyonu yoluyla yapılır. Kontrast D hattı portundan uygulanmamalıdır.

SIR-Spheres mikroküreleri dakikada 5 ml'yi geçmeyecek bir hızda yavaşça iletilmelidir. Hızlı iletilme SIR-Spheres'in daha konsantr bir süspansiyonuyla sonuçlanabilir ve sonuçta mikrokateterde tıkanma veya hepatik arterden geriye ve diğer organlara reflüye neden olabilir. İşlem tamamlandığında kateter çıkarılır.

14. PARÇALARA AYIRMA

- İnfüzyon tamamlandıktan sonra iletilme kutusundan kapağı çıkarın.
- Hasta kateterini tüp setinden ayırmayın.
- Kateteri hastadan halen İletme Setine takılıyken dikkatle çıkarın. Kateteri çıkarırken ve işlemleri sırasında dikkatli olun çünkü radyoaktifite ile kontamine olabilir. Kateteri sarmal haline getirin ve steril bir havlu içinde sarın.
- Her şeyi takılı olarak bırakın, iğneleri siperli V-Flakon içine itmek için bir hemostat kullanın ve bunu (işlemle ilgili tüm kontamine olabilecek aksesuarlarla birlikte) radyoaktif materyal için belirlenmiş muhafazaya yerleştirin.
- Radyoaktif materyaller, radyoaktif materyallerin saklanması düzenleyen yerel düzenlemelerle uyumlu olarak saklanmalıdır.

15. TEMİZLEME VE ATIKLARIN ATILMASI

- Doz hazırlama ve iletilme sonrasında ekipman ve kişileri herhangi bir kontaminasyonun sınırlı kalmasını sağlamak üzere uygun radyasyon ölçüm cihazını kullanarak tarayın.
- Eğer tekrar kullanılabilir aksesuarlar (yani Şırınga Siperi veya İletme kutusu) görünür şekilde kirlenmişse yüzeylere iyice ıslanincaya kadar temizlik solüsyonu (%0,5 sodyum hipoklorit, NaOCl) püskürterek temizleyin. 1 dakika durmasını bekleyin. Tüm görünür kir giderilinceye kadar yumuşak bir bezle silin.

- Dezenfeksiyon için tüm yüzeylere iyice ıslanincaya kadar 15 - 20 cm (6 - 8 inç) mesafeden %0,5 NaOCl solüsyonu püskürtün. En az 1 dakika durmasını bekleyin. Sonra herhangi bir kalıntıyı gidermek için yumuşak bir bezle silin.
- Tekrar kullanılabilir aksesuarlar üzerinde alkol tabanlı temizleyiciler veya çizici maddeler kullanmayın.
- Tekrar kullanılabilir aksesuarları ısıyla sterilize etmeye kalkışmayın.
- Radyoaktif materyalle kontamine materyaller radyoaktif materyallerin atılmasını düzenleyen yerel düzenlemelerle uyumlu olarak atılmalıdır.

16. RADYASYON GÜVENLİĞİ

İmplantasyonla ve implantasyon sonrası bakımla ilgili olarak düzenleyici ve yerel radyasyon kullanımıyla ilgili kılavuz ilkeler izlenmelidir. SIR-Spheres kullanırken olası radyoaktif kontaminasyon risklerini tanımlamak ve kontrol altına almak üzere uygun şekilde kalibre edilmiş bir radyasyon ölçüm cihazı daima hazır bulunmalıdır.

Aşağıdakiler personelde ölçülen termoluminesan dozimetre (TLD) maruz kalma örnekleridir.

Tablo 1 – İmplant Hazırlama için Hasta Başına Maruz Kalınan Doz (Teknisyen)

	Gövde mSv (mrem)	Göz Merceği mSv (mrem)	Eller mSv (mrem)
Siğ Doz (0,07 mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Derin Doz (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

3 GBq cihaz kullanımı ve 30 dakika doz hazırlama süresi varsayılarak. TLD'ler pelvis yakınına, gömlek yakasına ve kullanılan parmağa takılır.

Tablo 2 – İmplantasyon İşlemi için Hasta Başına Maruz Kalınan Doz (Doktor)

	Gövde mSv (mrem)	Göz Merceği mSv (mrem)	Eller mSv (mrem)
Siğ Doz (0,07 mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Derin Doz (10 mm)	0,004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Ortalama hasta dozu yaklaşık 2 GBq ve doz enjeksiyon süresi 20 dakika varsayılarak.

Ortalama 2,1 GBq implantasyonu yapılan hastalarda hastanın karından verilen mesafelerde implantasyondan yaklaşık 5-6 saat sonra maruz kalma:

Tablo 3 – İmplantasyon Sonrası Maruz Kalma

Mesafe	Maruz Kalma
0,25 m	18,8 µSv/saat
0,5 m	9,2 µSv/saat
1,0 m	1,5 µSv/saat
2,0 m	0,4 µSv/saat
4,0 m	< 0,1 µSv/saat

17. BOZUNMA İÇİN DÜZELTME

Yttrium-90 fiziksel yarı ömrü 64,1 saattir. Bulunan radyoaktivitenin gerçek değerini hesaplamak üzere hasta dozu hazırlama zamanında radyoaktif bozunma faktörleri uygulanmalıdır.

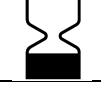
Tablo 4 – SIR-Spheres Mikrokürelerinin Bozunma Faktörleri

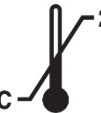
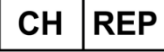
Saat	Bozunma Faktörü
0,5	0,995
1	0,989
2	0,979
3	0,968
4	0,956
5	0,947
6	0,937
7	0,927
8	0,917
9	0,907
10	0,898
11	0,888
12	0,878
24	0,772

Dikkat: Başlangıç kalibrasyon zamanı kullanıcının yerel zamanına dönüştürülmelidir.

MedEnvoy Switzerland
Gothardstrasse 28
6302 Zug
İsviçre

CH REP

SEMBOL TABLOSU	
SEMBOL	SEMBOL TANIMI
	Üretici
	Üretim tarihi
	Kullanma talimatına başvurun
	Dikkat
	Son kullanma tarihi
	Lot veya parti kodu
	Katalog numarası
	Seri numarası
	Miktar
	Radyasyonla sterilize edilmiştir
	Buharla sterilize edilmiştir
	İyonizan radyasyon
	Sadece Tek Kullanımlıdır. Tek bir işlem sırasında tek bir hastada kullanılması amaçlanan bir tıbbi cihaza işaret eder.

SEMBOL	SEMBOL TANIMI
	Tekrar sterilize etmeyin
	Ürün doğal kauçuk lateksle üretilmemiştir
	Ambalaj hasarlıysa kullanmayın
	Kuru tutun
	Sıcaklık sınırı 15°C - 25°C
	Dikkat: A.B.D. federal kanunlarına göre bu cihaz sadece bir doktor veya lisanslı sağlık bakımı uygulayıcı tarafından veya emriyle satılabilir.
	İthalatçı
	İsviçre'de Yetkili Temsilci
	Avrupa Topluluğu'nda Yetkili Temsilci
	CE işareti + Onaylı Kurum tanımlama numarası

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank

This page intentionally left blank