

CHEMOSAT®

Sistema di somministrazione epatica
per melfalan cloridrato per iniezione

Istruzioni per l'uso

it

DOCUMENTO DESTINATO ESCLUSIVAMENTE AI PAESI DELL'UE

Delcath.
Systems, Inc. 
**Concentrating the Power
of Chemotherapy**

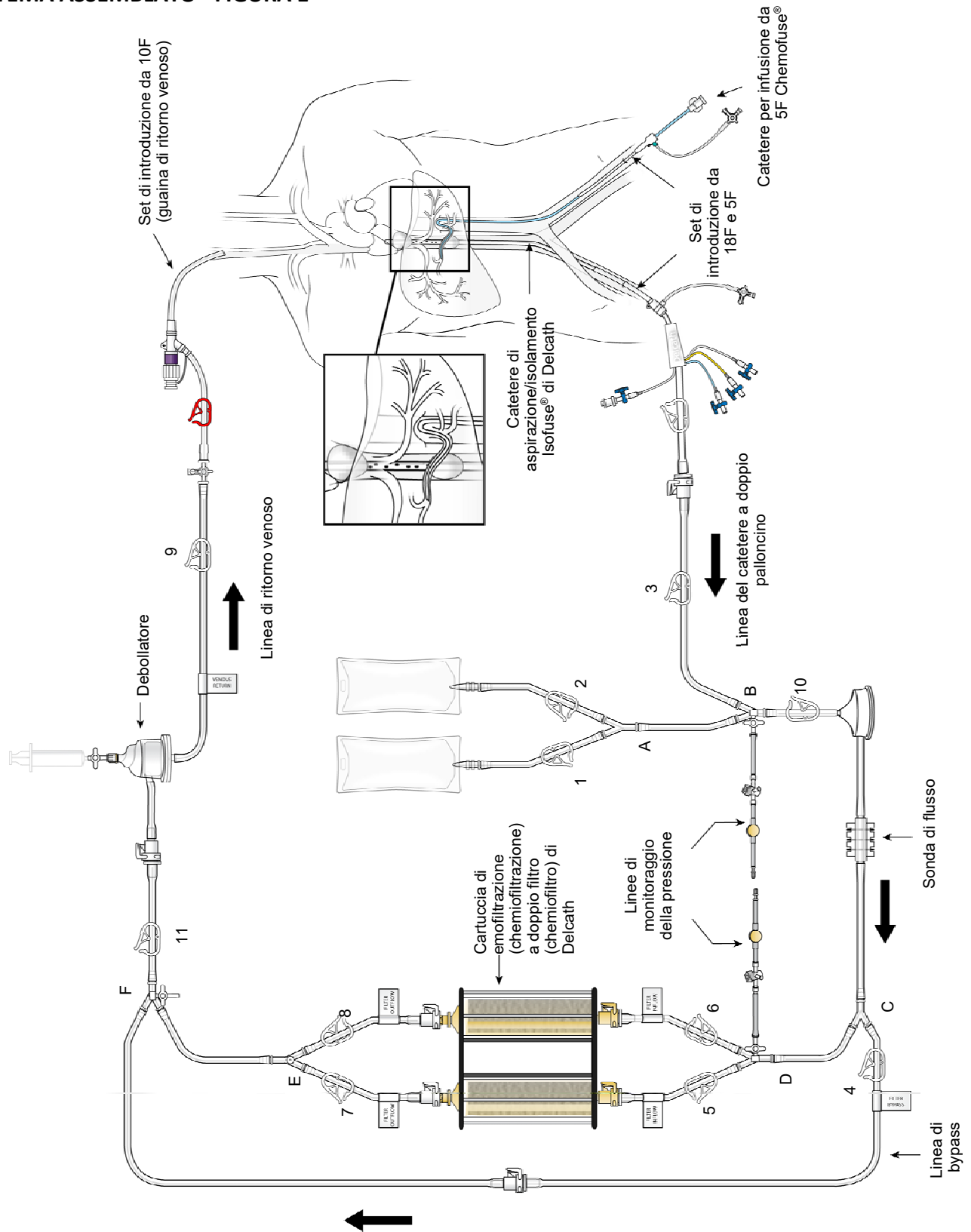
120056.E

Data di inizio validità: 2023-07-26

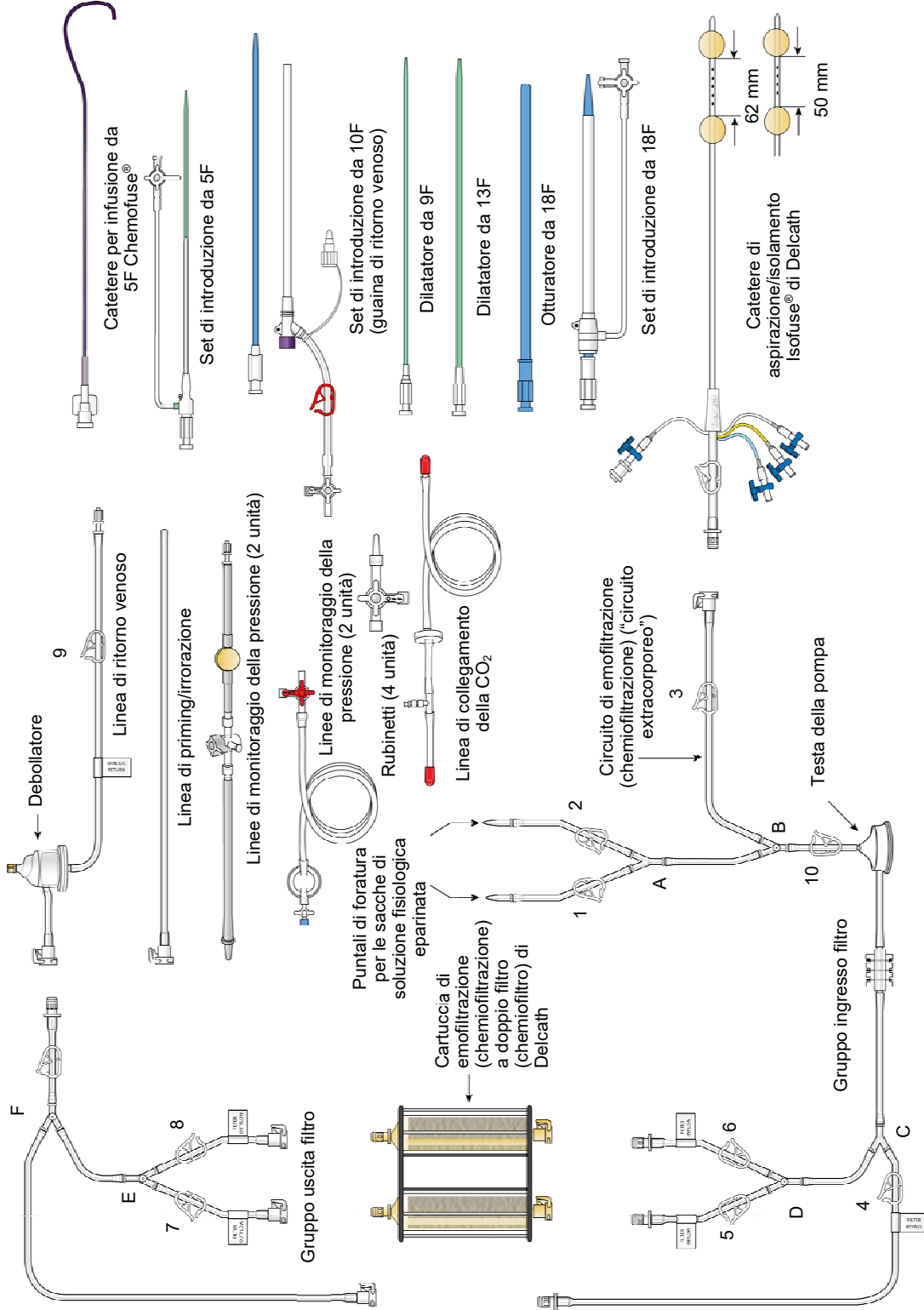
INDICE

SISTEMA ASSEMBLATO - FIGURA 1	3
COMPONENTI MONOUSO FORNITI - FIGURA 2	4
DESCRIZIONE DEI COMPONENTI DEL SISTEMA.....	5
INDICAZIONI PER L'USO	6
DESTINAZIONE D'USO	6
DOSE RACCOMANDATA DI MELFALAN CLORIDRATO	6
GESTIONE DELLA DOSE DI MELFALAN CLORIDRATO	6
GRUPPO DI PAZIENTI DESTINATARI E CRITERI DI SELEZIONE.....	6
INFORMAZIONI DA FORNIRE AL PAZIENTE (A CURA DEL MEDICO TRATTANTE)	7
RISCHI RESIDUI	7
CONTROINDICAZIONI.....	8
AVVERTENZE	8
PRECAUZIONI	8
CONSERVAZIONE, MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO	9
EVENTI AVVERSI E COMPLICANZE.....	9
LUOGO IDONEO PER L'ESECUZIONE DELLA PROCEDURA	9
UTENTE PREVISTO (ÉQUIPE RESPONSABILE DELLA PROCEDURA)	9
TEMPISTICHE PROCEDURALI APPROSSIMATIVE	10
PREPARAZIONE: PRIMA DEL TRATTAMENTO.....	10
PREPARAZIONE E PRIMING DEL CIRCUITO DI EMOFILTRAZIONE.....	12
POSIZIONAMENTO DEI CATETERI	21
AVVIO DELL'ANTICOAGULAZIONE E POSIZIONAMENTO DEL CATETERE DI ASPIRAZIONE/ISOLAMENTO ISOFUSE®.....	22
COLLEGAMENTO DEI CATETERI AL CIRCUITO DI EMOFILTRAZIONE	23
ISOLAMENTO DELLA VENA CAVA INFERIORE.....	23
MESSA IN LINEA DELLE CARTUCCE DI EMOFILTRAZIONE	24
PREDISPOSIZIONE DEL SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO E AVVIO DELLA FILTRAZIONE EXTRACORPOREA	24
TERMINAZIONE DELLA CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA.....	25
RIMOZIONE DEL CATETERE	25
STABILIZZAZIONE DELLO STATO DELLA COAGULAZIONE PER LA RIMOZIONE DELLA GUAINA.....	25
SICUREZZA E PRESTAZIONI CLINICHE	26
SEGNALAZIONE DEGLI INCIDENTI GRAVI	26
SCHEMA DELLA PROCEDURA - FIGURA 29.....	27
GARANZIA LIMITATA.....	28

SISTEMA ASSEMBLATO - FIGURA 1



COMPONENTI MONOUSO FORNITI - FIGURA 2



SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE EPATICA CHEMOSAT® DI DELCATH

**PRIMA DI UTILIZZARE QUESTO DISPOSITIVO
PER LA PRIMA VOLTA, SEGUIRE LA
FORMAZIONE PREVISTA. ASSICURARSI DI
AVERE LETTO E COMPRESO INTERAMENTE
LE ISTRUZIONI PER L'USO.**



Una versione elettronica delle presenti istruzioni per l'uso è disponibile anche online all'indirizzo www.chemosat.com

DESCRIZIONE DEI COMPONENTI DEL SISTEMA

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® di Delcath comprende un circuito chiuso di cateteri e specifici filtri utilizzati per somministrare un agente chemioterapico (melfalan cloridrato) nell'arteria del fegato (epatica) e per ridurre la concentrazione dell'agente nel sangue prima che quest'ultimo venga reimpresso nel sistema circolatorio. Uno schema generale della funzionalità sinergica dei componenti del sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® di Delcath è presentato nella Figura 1: Sistema assemblato. Il sistema è stato progettato per essere utilizzato con il sistema Bio-Console® 560 Speed Controller di Medtronic e un trasduttore di flusso TX50P.

1. Catetere di aspirazione/isolamento Isofuse® di Delcath

Un catetere da 16F (corpo) in poliuretano, dotato di due palloncini gonfiabili e posizionato nel segmento retroepatico della vena cava inferiore per isolare e dirigere il sangue venoso epatico al circuito di emofiltrazione extracorporeo per la filtrazione. Il catetere è dotato di un ampio lume di drenaggio (centrale) e di quattro porte supplementari. Considerate la variabilità della lunghezza del segmento retroepatico della vena cava inferiore e le posizioni relative delle vene epatica e renale, il catetere Isofuse® è disponibile con due diverse configurazioni dei palloncini, ossia con questi ultimi situati rispettivamente a 50 mm o a 62 mm di distanza l'uno dall'altro.

Utilizzando, in sede pre-operatoria, la tomografia computerizzata (TC), oppure eseguendo una cavografia della vena inferiore prima del posizionamento del catetere Isofuse®, è possibile stimare la lunghezza del segmento retroepatico della vena cava inferiore e le posizioni relative delle vene epatica e renale per calcolare la distanza tra i palloncini ottimale per il catetere Isofuse®: 50 mm o 62 mm.

Due (2) delle porte supplementari sono utilizzate per gonfiare i palloncini di occlusione a bassa pressione; questi vengono gonfiati indipendentemente l'uno dall'altro in modo da occludere la vena cava inferiore sopra e sotto le vene epatiche. Una volta gonfiato, il palloncino cefalico (superiore, porta blu) ostruisce la vena cava inferiore al di sopra delle vene epatiche, mentre il palloncino caudale (inferiore, porta gialla) ostruisce la vena cava inferiore al di sotto delle vene epatiche, isolando così il sangue venoso epatico nel segmento fenestrato tra i palloncini.

L'ampio lume di drenaggio con un raccordo a innesto rapido conduce alle fenestrazioni tra i due palloncini di occlusione, che consentono a loro volta al sangue venoso epatico di scorrere in questo lume per poi fuoriuscire dal catetere alla sua estremità prossimale.

La terza porta supplementare (semitrasparente) contrassegnata dall'etichetta CONTRAST (CONTRASTO) è utilizzata per le iniezioni di un mezzo di contrasto iodato attraverso le fenestrazioni per verificare la posizione del catetere.

La quarta porta supplementare (bianca) è utilizzata per l'introduzione sopra il filo guida (OTW, Over The Wire) e per il posizionamento del catetere nella vena cava inferiore retroepatica. Questo lume, inoltre, ha una piccola apertura sul corpo del catetere posizionata al di sotto del palloncino caudale, con uscita in prossimità della punta distale, per consentire al flusso sanguigno nella vena cava inferiore, prossimale al palloncino caudale, di bypassare il segmento occluso della vena cava inferiore e affluire nell'atrio destro.

2. Confezione di accessori

- Set dilatatori da 9F e 13F – Questi dilatatori per l'introduzione sopra il filo guida sono utilizzati per allargare lo spazio sottocutaneo e il sito di accesso venoso in preparazione al posizionamento del set di introduzione da 18F.
- Set di introduzione da 18F (guaina e dilatatore) – La guaina di introduzione da 18F e il dilatatore coassiale devono essere posizionati sopra un filo guida; il dilatatore viene rimosso e la guaina rimane in sede per consentire l'inserimento del catetere Isofuse® o dell'otturatore da 18F.
- Otturatore da 18F – Utilizzato per occludere e supportare il lume della guaina da 18F quando questa non è in uso e al momento della rimozione del catetere Isofuse® al termine della procedura.
- Set di introduzione da 5F (guaina e dilatatore) – La guaina emostatica da 5F viene utilizzata per agevolare l'introduzione del catetere Chemofuse® da 5F per la somministrazione dell'agente chemioterapico attraverso l'arteria femorale.
- Set di introduzione da 10F (guaina di ritorno venoso) – La guaina da 10F viene utilizzata per restituire il sangue venoso epatico filtrato attraverso la vena giugulare interna. Il set di introduzione da 10F include un rubinetto a tre vie ad alta portata. Il rubinetto ad alta portata è collegato alla guaina di ritorno venoso e quindi al connettore maschio del circuito di emofiltrazione, se necessario. Questa guaina può anche essere utilizzata per l'idratazione. È incluso un otturatore da 10F per l'inserimento attraverso la valvola dopo il posizionamento.

3. Catetere per infusione da 5F Chemofuse®

Un catetere arterioso da 5F è utilizzato per somministrare l'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) nell'arteria epatica corretta o, se necessario, per l'introduzione coassiale di un microcatetere (non fornito da Delcath) se, a discrezione del radiologo interventistico, è preferibile un microcatetere per il posizionamento selettivo della punta del catetere per l'infusione del farmaco. I seguenti microcateteri sono stati convalidati per l'uso con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® – selezionare uno dai microcateteri indicati di seguito. Fare riferimento alle istruzioni per l'uso del produttore del microcatetere. Questi microcateteri NON SONO FORNITI da Delcath:

- Merit Maestro (Merit Medical Systems, Inc., So. Jordan, UT, Stati Uniti)
- Boston Scientific Renegade Hi-Flo (Boston Scientific Corp., Natick, MA, Stati Uniti)
- Terumo Progreat (Terumo Medical Corp., Somerset, NJ, Stati Uniti)

4. Cartuccia di emofiltrazione (chemiofiltrazione) a doppio filtro Delcath (chemiofiltro)

Una cartuccia monouso a doppio filtro progettata con le unità filtranti disposte in parallelo, utilizzata per ridurre la concentrazione dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) nel sangue. La struttura della cartuccia è dotata di un morsetto integrato per il fissaggio sull'asta.

5. Circuito di emofiltrazione (chemiofiltrazione) ("circuito extracorporeo")

Il circuito di emofiltrazione (chemiofiltrazione) viene usato per trasportare il sangue venoso epatico, isolato dal catetere Isofuse® e aspirato nel lume fenestrato, attraverso le cartucce di emofiltrazione (chemiofiltrazione) e riportato nuovamente al paziente attraverso la guaina di ritorno venoso. Sono forniti punti di collegamento per l'infusione di soluzione fisiologica normale. Questo circuito include:

- Pompa centrifuga Medtronic BP-50 Bio-Pump® (“testa della pompa”), una testa della pompa monouso da usare con una console di pompaggio prodotta da Medtronic Inc.; per l’uso della testa della pompa, consultare le istruzioni per l’uso del produttore. Nota: è richiesto il sistema di pompaggio del sangue extracorporeo Bio-Console 560 di Medtronic Inc. per l’uso con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®. Il suddetto sistema di pompaggio NON è FORNITO da Delcath.
- Insetto per il monitoraggio del flusso sanguigno Medtronic Bio-Probe® DP-38P (“sonda di flusso”), una sonda di flusso monouso da usare con un trasduttore di monitoraggio del flusso sanguigno prodotto da Medtronic, Inc. (vedere le istruzioni per l’uso del produttore della sonda di flusso). La sonda di flusso è utilizzata per misurare la velocità del flusso sanguigno durante la procedura. Nota: il trasduttore di monitoraggio del flusso sanguigno Medtronic Bio-Probe TX50P è richiesto per l’utilizzo con il sistema CHEMOSAT®. Il suddetto trasduttore NON è FORNITO da Delcath.

6. Linea di collegamento dell’anidride carbonica

(CO₂) – La linea di collegamento della CO₂ è utilizzata per erogare gas CO₂ sterile alle cartucce di emofiltrazione per agevolare il priming e la rimozione delle bolle dalle unità filtranti, prima dell’avvio della procedura. La linea della CO₂ non viene a contatto con il paziente.

AVVERTENZA

Per creare il circuito, utilizzare esclusivamente i componenti forniti con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® o specificati da Delcath nel riquadro sottostante ARTICOLI NON FORNITI, senza alcuna sostituzione. Il circuito non è stato convalidato per l’uso con altri componenti.

Non smontare i componenti forniti nel sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®, in quanto tale operazione potrebbe danneggiarli.

ARTICOLI NON FORNITI

- Agente chemioterapico (melfalan cloridrato)
- Supporto per debollatore
- Sistema Bio-Console 560 Speed Controller di Medtronic (“Pompa”)
- Medtronic Bio-Probe TX50P (“trasduttore di flusso”)
- Sorgente di CO₂ per il priming del doppio filtro
- Iniettore di farmaco: deve essere in grado di iniettare a una velocità di 25 ml/minuto
- Articoli monouso per la somministrazione del farmaco:
 - Una (1) siringa Medrad da 150 ml (cilindro in polipropilene (PP) e stantuffo in poliisoprene) o equivalente
 - Due (2) set di somministrazione endovenosa con puntale e camera di gocciolamento (cannula in polivinilcloruro [PVC], camera di gocciolamento in acrilonitrile-butadiene-stirene [ABS] e polietilene [PE] e connettore luer in policarbonato [PC]) o equivalenti
 - Una (1) linea per iniettore da 48” (cannula in PVC, connettore luer in PC) o equivalente
 - Cinque (5) rubinetti a tre vie (corpo in PC, manopole in polietilene ad alta densità [HDPE] o acetale) o equivalenti
 - Tre (3) siringhe da 20 ml (cilindro in PP e stantuffo in poliisoprene) o equivalenti
- Microcateteri (diametro esterno massimo dell’estremità distale = 2,8F) – per l’infusione selettiva del farmaco (a discrezione del radiologo interventistico). Selezionare uno dei microcateteri autorizzati da Delcath per l’uso tra quelli indicati di seguito:
 - Merit Maestro (Merit Medical Systems, Inc., So. Jordan, UT, Stati Uniti)
 - BSC Renegade Hi-Flo (Boston-Scientific Corp.; Natick, MA, Stati Uniti)
 - Terumo Progreat (Terumo Medical Corp., Somerset, NJ, Stati Uniti)

INDICAZIONI PER L’USO

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® di Delcath è utilizzato per la somministrazione percutanea intra-arteriosa di un agente chemioterapico (melfalan cloridrato) nel fegato con successiva filtrazione extracorporea del sangue venoso regionale (epatico), destinata a ridurre la concentrazione dell’agente chemioterapico nel sangue prima della sua restituzione alla circolazione venosa sistemica.

DESTINAZIONE D’USO

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® è destinato a essere impiegato per somministrare l’agente chemioterapico (melfalan) nell’ambito del trattamento del tumore epatico non resecabile.

DOSE RACCOMANDATA DI MELFALAN CLORIDRATO

L’uso di melfalan per il trattamento dei tumori epatici primari non resecabili o metastatici rappresenta un’indicazione non autorizzata.

La dose raccomandata è di 3,0 mg/kg, prendendo come riferimento il peso corporeo ideale, infusa per 30 minuti, con una dose assoluta massima di 220 mg durante un trattamento singolo. Uno studio di aumento graduale della dose condotto da Delcath ha confermato l’utilizzo sicuro di melfalan a 3,0 mg/kg, come indicato anche dalla letteratura pubblicata.

Si consiglia di non superare la dose assoluta massima di 220 mg di melfalan durante un trattamento singolo.

GESTIONE DELLA DOSE DI MELFALAN CLORIDRATO

Le evidenze della letteratura indicano che i pazienti con tumori epatici primari non resecabili o metastatici ricevono da 1 a 8 trattamenti, e probabilmente anche un numero maggiore, con CHEMOSAT®/melfalan (fino a 220 mg di melfalan/trattamento), in base alla risposta radiologica e clinica del paziente.

Deve essere previsto un intervallo di almeno 5/6 settimane dopo il trattamento con CHEMOSAT® prima di effettuare un altro. È possibile ritardare il trattamento fino alla risoluzione dei problemi di tossicità e ridurre la dose a 2,5 mg/kg o 2,0 mg/kg, prendendo come riferimento il peso corporeo ideale.

Prima di considerare trattamenti aggiuntivi, è necessario raggiungere un livello di tossicità di grado 2 o inferiore, ad eccezione della tossicità epatica dovuta a una malattia sottostante che deve essere risolta al basale. Per i trattamenti successivi, è opportuno considerare una riduzione della dose fino a 2,0 mg/kg di peso corporeo ideale per i seguenti motivi:

- Neutropenia di grado 4 di durata >5 giorni nonostante il supporto del fattore di crescita o associata a neutropenia febbrile
- Trombocitopenia di grado 4 di durata >5 giorni o associata a emorragia con conseguente trasfusione
- Anemia di grado 4 di durata >48 ore
- Importante tossicità d’organo non ematologica di grado 3 o 4 non risolta nelle 24 ore successive alla procedura (escludendo febbre, nausea e aumento di peso); per la tossicità epatica, aumento della bilirubina di grado 4 per una qualsiasi durata e raddoppio dei valori dei test della funzionalità epatica (AST, ALT e bilirubina totale) oltre i valori al basale.

Il trattamento con CHEMOSAT®/melfalan deve essere definitivamente interrotto se il grado di tossicità nei pazienti non è diminuito fino almeno al grado 2 o nelle 8 settimane successive alla fine del trattamento.

GRUPPO DI PAZIENTI DESTINATARI E CRITERI DI SELEZIONE

La popolazione di pazienti prevista è costituita da soggetti adulti affetti da tumore primario non resecabile chirurgicamente o metastatico.

IL PROCESSO DI SELEZIONE DEI PAZIENTI DEVE ESSERE ESEGUITO NEL RISPETTO DELLE LINEE GUIDA E DELLE RACCOMANDAZIONI FORMULATE DALLE ISTITUZIONI INTERESSATE E FORNITE NELL’AMBITO DELLA FORMAZIONE DESTINATA AI NUOVI CENTRI.

INFORMAZIONI DA FORNIRE AL PAZIENTE (A CURA DEL MEDICO TRATTANTE)

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® è costituito da cateteri e filtri che potrebbero causare effetti collaterali durante il trattamento o entro diversi giorni dallo stesso. Dopo l'anestesia generale, i cateteri vengono inseriti nel corpo del paziente attraverso grandi vasi sanguigni. L'anestesia e il posizionamento del catetere possono causare gravi effetti collaterali. Inoltre, potrebbero manifestarsi altri effetti collaterali associati ai filtri utilizzati durante il trattamento. In ragione del fatto che i filtri, oltre a rimuovere la gran parte dell'agente chemioterapico dal sangue del paziente, rimuoveranno anche alcune piastrine, globuli rossi e fattori di coagulazione, si verifica un aumento del rischio emorragico durante e dopo il trattamento. L'episodio emorragico può essere grave. Il medico trattante monitorerà con la massima attenzione il paziente durante e dopo il trattamento e, se necessario, somministrerà emoderivati. In aggiunta, i filtri rimuoveranno dal sangue anche le sostanze chimiche che influenzano la pressione arteriosa. Durante il trattamento, è possibile somministrare farmaci che contribuiscano a mantenere la pressione arteriosa entro limiti normali.

L'agente chemioterapico può danneggiare il feto. Le gestanti, le donne che tentano di restare incinte o se in allattamento non devono sottoporsi al trattamento. Indicare alle donne in età fertile di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per i 6 mesi successivi al trattamento finale. Le donne che rimangono incinte durante il trattamento devono informare immediatamente il medico trattante. I soggetti di sesso maschile non devono concepire un figlio durante il trattamento o nei 6 mesi successivi all'ultimo trattamento.

Altri possibili rischi legati all'uso del sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® e dell'agente chemioterapico sono:

- Emorragia cerebrale: il trattamento prevede la somministrazione di anticoagulanti per prevenire la formazione di coaguli di sangue. Gli anticoagulanti stessi potrebbero causare emorragie a carico, ad esempio, del naso o nei punti di inserimento di cateteri o aghi nei vasi sanguigni. I pazienti a cui è associata un'anamnesi di anomalie cerebrali, ad esempio ictus o tumori cerebrali, presentano un aumentato rischio di sanguinamento nel cervello, sebbene la casistica sia rara. Il verificarsi di una reazione grave al farmaco anticoagulante determina l'interruzione del trattamento.
- Presenza di perdite o ostruzioni a carico del catetere: la fuoriuscita di agente chemioterapico dai cateteri in aree del corpo diverse dal fegato potrebbe causare un sovradosaggio, benché la casistica sia rara. Fra i sintomi del sovradosaggio si annoverano nausea e vomito gravi, coscienza ridotta, effetti sul sistema nervoso, danni al tratto gastrointestinale o ai reni e respirazione difficoltosa. L'ostruzione del catetere può comportare la somministrazione di una dose più bassa di agente chemioterapico al fegato. Il paziente sarà monitorato durante il trattamento per qualsiasi evidenza di perdita o ostruzione del catetere.
- Collasso polmonare, emorragia o aumento della frequenza cardiaca in ragione del posizionamento del catetere nel collo: si tratta di rischi gravi, sebbene la casistica sia rara e gli episodi siano di solito facilmente curabili. Qualora il catetere provocasse il collasso del polmone, potrebbe essere necessario il posizionamento temporaneo di un tubo aggiuntivo nel polmone per consentirne la guarigione.
- Ritmo cardiaco anomalo durante il trattamento: il ritmo cardiaco del paziente sarà attentamente monitorato durante il trattamento.
- Gonfiore agli arti inferiori e respiro affannoso dopo il trattamento: tali manifestazioni potrebbero essere attribuibili ai liquidi ricevuti durante il trattamento. In tal caso, è possibile procedere alla somministrazione di farmaci e/o ossigeno per trattare il potenziale sovraccarico di liquidi.
- Formazione di coaguli durante o dopo il trattamento: potrebbe verificarsi il distacco di un coagulo nel vaso sanguigno, il quale attraverso il flusso ematico andrebbe a ostruire un altro vaso nei

polmoni, nel cervello, nel tratto gastrointestinale, nei reni o nella gamba. Lo stato della coagulazione del paziente sarà attentamente monitorato durante e dopo la procedura.

- Flusso sanguigno insufficiente al cervello: una condizione simile determina uno scarso apporto di ossigeno al cervello e la morte delle sue cellule.
- Dolore o fastidio addominale dopo il trattamento: un simile dolore, di possibile durata da pochi giorni ad alcune settimane, diminuirà nel tempo.
- Ipotensione: nell'arco temporale della procedura, potrebbero verificarsi periodi di ipotensione. La pressione arteriosa del paziente sarà attentamente monitorata e gestita con i metodi disponibili.

In merito alle ulteriori informazioni da trasmettere al paziente per quanto attiene a rischi, controindicazioni ed effetti collaterali indesiderati, fare riferimento alle sezioni "Rischi residui", "Avvertenze", "Controindicazioni", "Precauzioni ed eventi avversi" e "Complicanze".

RISCHI RESIDUI

Prelievo di campioni ematici

Il prelievo di campioni ematici prevede l'inserimento di un ago in un vaso sanguigno del paziente, passibile di causare fastidio o lividi. Il vaso sanguigno potrebbe gonfiarsi o il sangue al suo interno potrebbe coagularsi. Il verificarsi di episodi emorragici o di infezioni di minore entità è raro e, ove del caso, facilmente trattabile.

Anestesia generale

Gli effetti collaterali dell'anestesia generale includono nausea, dolori muscolari o cefalea. Si tratta di effetti collaterali comuni, solitamente non gravi e dalla risoluzione entro poche ore.

Trasfusione di emoderivati

Le trasfusioni di emoderivati possono comportare alcuni rischi rari, quali reazioni allergiche di entità lieve o grave o il rischio di trasmissione di malattie come l'epatite o l'HIV (virus trasmessi per via ematica).

Esposizione al DEHP

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® contiene DEHP, un plastificante (ammorbidente), comunemente aggiunto alle materie plastiche (come il polivinilcloruro [PVC]) per renderle più flessibili. Il settore di produzione dei dispositivi medici fa uso di materie plastiche e plastificanti. Questi ultimi, non essendo chimicamente legati alla plastica, con il tempo potrebbero essere interessati da migrazione. L'esposizione al DEHP ha mostrato effetti negativi nei modelli animali, in particolare a danno del sistema riproduttivo maschile. Sebbene i livelli di esposizione umana e gli effetti avversi non siano stati ben definiti, il suddetto settore riconosce il rischio comportato dal DEHP che può essere evitato limitando l'esposizione dei pazienti a tale sostanza.

Esposizione al lattice

Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® contiene lattice di gomma naturale che potrebbe causare reazioni allergiche. Le proteine della gomma naturale provocano in alcune persone reazioni allergiche con esordio entro i successivi minuti dall'esposizione. Le reazioni allergiche al lattice possono includere orticaria, prurito, naso chiuso o che cola. I sintomi dell'asma possono includere respiro sibilante, costrizione toracica e respirazione difficoltosa. Il più grave episodio di allergia al lattice può causare gravi difficoltà respiratorie e/o un abbassamento della pressione sanguigna (collasso cardiocircolatorio o shock). A seguito del contatto diretto con le proteine del lattice, contenute, ad esempio, nei guanti in lattice, possono verificarsi reazioni allergiche cutanee. Fra i sintomi potrebbero annoverarsi prurito immediato, arrossamento e gonfiore a carico della parte della cute che è venuta a contatto con l'oggetto contenente proteine del lattice.

CONTROINDICAZIONI

- Insufficienza epatica o ipertensione portale.
- Metastasi intracraniche attive o lesioni cerebrali con propensione al sanguinamento, accertate tramite imaging.
- Anamnesi di allergie o ipersensibilità nota a un componente, materiale o farmaco utilizzato con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®, inclusi:
 - eparina
 - mezzo di contrasto angiografico
 - componenti in lattice di gomma naturale del prodotto
 - melfalan cloridrato

AVVERTENZE

LEGGERE ATTENTAMENTE E COMPRENDERE A FONDO TUTTE LE AVVERTENZE RIPORTATE DI SEGUITO ONDE EVITARE LESIONI GRAVI, MALATTIE O IL DECESSO DEL PAZIENTE CHE POTREBBERO VERIFICARSI SE NON SCRUPolosAMENTE SEGUITE.

IN CASO DI PARTI O PRODOTTI DIFETTOSI, RIVOLGERSI A DELCATH ENTRO DIECI (10) GIORNI DALL'EPISODIO DI APPARENTE MALFUNZIONAMENTO. A TAL PROPOSITO, CONTATTARE IL SERVIZIO CLIENTI DI DELCATH, IL CUI NUMERO È INDICATO SULLA QUARTA DI COPERTINA DELLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO.

AVVERTENZE RELATIVE ALL'USO DI MELFALAN CLORIDRATO

- È responsabilità del medico prendere nella dovuta considerazione i dettagli relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio di melfalan al momento di decidere se il trattamento con melfalan è adeguato per il paziente in cura. A questo proposito, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di melfalan.
- La dose di melfalan deve essere valutata in base al peso del singolo paziente e alle circostanze cliniche.
- Gli studi condotti sull'efficienza dei filtri a doppia cartuccia dimostrano che il livello di melfalan nel sangue, reintrodotto nel circuito corporeo del paziente dopo il filtraggio, si riduce di una percentuale del 95% circa. Può verificarsi un'esposizione sistemica a melfalan. I relativi effetti collaterali che possono verificarsi sono indicati nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto di melfalan.
- A causa delle proprietà citotossiche, mutagene, embriotossiche (e possibilmente teratogene) note, si sconsiglia l'uso di melfalan durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne e gli uomini potenzialmente fertili devono adottare adeguate misure contraccettive, come indicato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

AVVERTENZE RELATIVE ALL'USO DI CHEMOSAT®

- Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® non deve essere utilizzato in pazienti sottoposti a trattamento medico o chirurgico o del fegato nelle 4 settimane precedenti, a meno che il medico trattante possa motivare la sua decisione di contravvenire a tale indicazione.
- Escludere la presenza di eventuali alterazioni della normale anatomia epatobiliare/vascolare causate da precedenti interventi chirurgici (ad esempio, procedura di Whipple). In caso di reimpianto del dotto biliare comune, sussiste un maggiore rischio di infezione dell'albero biliare. Se l'anatomia vascolare risulta modificata (in particolare l'irrorazione dell'arteria epatica), aumenta il rischio di infusioni non corrette e di reflusso dell'agente chemioterapico.
- Per i pazienti con una massa tumorale del 50% o superiore rilevata mediante imaging, è necessario eseguire una biopsia del parenchima non coinvolto per verificarne la normalità da un punto di vista istologico. La decisione di ricorrere o meno alla procedura deve essere presa sulla base del giudizio clinico e dei risultati della biopsia.
- I pazienti in terapia anticoagulante cronica (ad esempio, Coumadin) devono interromperla e passare a un agente ad azione rapida per facilitare l'inversione del processo. I pazienti non devono assumere farmaci dall'effetto antiplastrinico, come aspirina o antinfiammatori

non steroidei (FANS), a partire da una settimana prima della procedura. La terapia anticoagulante può essere ripresa dopo la procedura, secondo indicazione, una volta raggiunta l'emostasi e in assenza di complicanze emorragiche.

- Prima della procedura, i pazienti con anamnesi di ipertensione in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o calcioantagonisti devono interrompere temporaneamente l'assunzione di tali farmaci per un periodo pari ad almeno cinque volte l'emivita del farmaco interessato. Se necessario, è possibile ricorrere a un regime antipertensivo ad azione rapida. Dopo la procedura, il regime antipertensivo precedente potrà essere ripreso secondo le indicazioni dei medici curanti.
- Quando si trova nel sistema vascolare, il catetere deve essere manipolato solo sotto osservazione fluoroscopica. Eccetto durante il posizionamento del palloncino cefalico gonfio in corrispondenza della giunzione tra la vena cava inferiore e l'atrio destro (con il palloncino caudale completamente sgonfio), non fare avanzare né ritirare il catetere Isofuse® a meno che entrambi i palloncini siano completamente sgonfi. Se si incontra resistenza durante la manipolazione, determinarne la causa prima di procedere.
- Quando si utilizza il rubinetto a tre vie ad alta portata per collegare la guaina di ritorno venoso al connettore maschio del circuito di emofiltrazione, accertarsi che il rubinetto sia completamente aperto per ridurre al minimo la contropressione e ottimizzare il flusso attraverso il rubinetto (manopola di chiusura del rubinetto ruotata di 90° in direzione del flusso).
- Durante la procedura, adottare tutte le precauzioni necessarie per evitare embolie gassose. Non usare mai aria o altre sostanze gassose per gonfiare i palloncini del catetere Isofuse®.
- I componenti sono forniti STERILI. Ispezionarli prima dell'uso per verificare che non siano stati danneggiati durante la spedizione. Non utilizzarli se la barriera sterile risulta danneggiata. In presenza di danni evidenti, contattare il Servizio clienti di Delcath.
- Tutti i componenti devono essere utilizzati su un solo paziente. Non riutilizzare, ricondizionare o risterilizzare. Il riutilizzo, il ricondizionamento o la risterilizzazione possono compromettere l'integrità strutturale del dispositivo e/o causarne il malfunzionamento, provocando lesioni, malattie o la morte del paziente. Inoltre, il riutilizzo, il ricondizionamento o la risterilizzazione possono determinare il rischio di contaminazione del dispositivo e/o causare infezioni al paziente o infezioni crociate tra pazienti, inclusa, tra le altre, la trasmissione di malattie infettive da un paziente all'altro. La contaminazione del dispositivo può causare lesioni, malattie o la morte del paziente.

PRECAUZIONI

PRECAUZIONI RELATIVE ALL'USO DI MELFALAN CLORIDRATO

- Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di melfalan per le controindicazioni relative all'utilizzo.
- Consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di melfalan per gli effetti collaterali associati alla terapia con il farmaco.
- Il melfalan deve essere utilizzato subito dopo la ricostituzione. Fare riferimento al paragrafo 6.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di melfalan ("Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione").

PRECAUZIONI RELATIVE ALL'USO DI CHEMOSAT®

- Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® deve essere utilizzato solo da personale qualificato debitamente addestrato e in possesso di un'approfondita conoscenza della procedura, che deve essere svolta in conformità alle Istruzioni per l'uso.
- Attenzione: il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® contiene lattice di gomma naturale in grado di provocare reazioni allergiche.
- Le donne in pre-menopausa (con l'ultima mestruazione entro gli ultimi 12 mesi) devono essere sottoposte ad adeguata terapia di soppressione ormonale per evitare emorragie conseguenti alla procedura.

- La sicurezza e l'efficacia dell'uso del sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® su donne in gravidanza e pazienti pediatriche non sono state valutate.
- È necessario valutare i pazienti per l'eventuale ipersecrezione di acido gastrico (ad esempio, dovuta a gastrinoma non trattato), gestendoli clinicamente secondo le indicazioni del caso.
- Per evitare l'infusione accidentale del farmaco nelle diramazioni gastrointestinali con origine dall'arteria epatica, è necessario eseguire un esame angiografico approfondito, seguito da embolizzazione come da indicazioni. Durante l'infusione, la punta del catetere deve essere collocata in posizione distale rispetto alle origini delle diramazioni gastrointestinali che potrebbero non essere state embolizzate.




AVVERTENZA

Se la perfusione di melfalan non può essere isolata dalla circolazione sistemica, interrompere l'infusione del farmaco immediatamente.

- Per tutta la durata della procedura è necessaria un'adeguata terapia anticoagulante per evitare la trombosi intravascolare e garantire un flusso senza impedimenti attraverso il circuito extracorporeo e i filtri (fare riferimento alla sezione Controllo della coagulazione, di seguito).
- Durante la procedura, monitorare costantemente la pressione arteriosa del paziente poiché si verificheranno cali di pressione significativi dovuti a:
 - o Iniziale occlusione della vena cava inferiore ad opera dei palloncini
 - o Messa in linea dei filtri nel circuito extracorporeo
 Deve essere assicurato un intervento tempestivo come descritto di seguito nella sezione Controllo della pressione arteriosa.
- Potrebbe verificarsi uno spasmo dell'arteria epatica, che potrebbe causare un reflusso dell'infusato nelle diramazioni gastrointestinali non embolizzate più prossimali. Per evitare il reflusso, è necessario controllare periodicamente con un'angiografia l'assenza di spasmo a carico dell'arteria epatica. Per alleviare lo spasmo dell'arteria epatica, che si verifica raramente, somministrare localmente 50-100 mcg di nitroglicerina mediante iniezione intra-arteriosa (IANTG). Se lo spasmo non si risolve, interrompere la procedura.
- Durante la procedura sono stati osservati i seguenti effetti clinici:
 - o La diminuzione della conta piastrinica si registra nella maggior parte dei pazienti. Se indicato da un punto di vista clinico, è necessario procedere alla trasfusione. Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® non deve essere utilizzato su pazienti con conta piastrinica <75.000 cellule/mm³.
 - o L'abbassamento dell'emoglobina si verifica nella maggior parte dei pazienti. Se indicato da un punto di vista clinico, è necessario procedere alla trasfusione. Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® non deve essere utilizzato su pazienti con valori di emoglobina ≤10 g/dl.
 - o Il prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata è un effetto atteso della somministrazione di eparina durante la procedura; tuttavia, dal momento che la rimozione delle piastrine e dei fattori di coagulazione da parte dei filtri può aumentare il rischio di emorragie, è necessario invertire tempestivamente l'effetto anticoagulante mediante somministrazione di protamina solfato, plasma fresco congelato e crioprecipitato, secondo indicazione clinica, per correggere la coagulopatia residua. Il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® non deve essere utilizzato su pazienti con coagulopatie non risolvibili.
 - o La diminuzione dell'albumina sierica si verifica frequentemente. Raramente è necessario ricorrere a interventi correttivi specifici.
 - o La riduzione del calcio ematico (ipocalcemia) si verifica di frequente. Come accade con altri disturbi elettrolitici meno frequenti, è necessario ristabilire i valori quando richiesto dal quadro clinico.
 - o Può succedere che si registrino valori elevati di transaminasi epatiche (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi), con o senza iperbilirubinemia. Questi problemi si risolvono spontaneamente e non richiedono interventi specifici.

CONSERVAZIONE, MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO

È auspicabile conservare il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® in luogo asciutto e a temperatura ambiente (da 15 °C a 27 °C [60 °F–80 °F]). Evitare di riporre il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®, per più di 24 ore, in un luogo esposto a temperature inferiori a 0 °C (32 °F) e fino a un massimo di 55 °C (131 °F). Tenere, inoltre, il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® al riparo dalla luce solare.

	Conservare in luogo asciutto
	Tenere al riparo dalla luce solare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata

IL SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE EPATICA CHEMOSAT® O I SUOI COMPONENTI DEVONO ESSERE SMALTITI IN CONFORMITÀ ALLE LINEE GUIDA E AI PROTOCOLLI DELL'ISTITUTO DI AFFERENZA PER LO SMALTIMENTO DEI MATERIALI A RISCHIO BIOLOGICO.

EVENTI AVVERSI E COMPLICANZE

In uno studio clinico di fase 3 sul melanoma oculare e cutaneo sono stati osservati eventi avversi clinicamente significativi (grado 3-4) in una percentuale superiore al 35% dei pazienti sottoposti a terapia con sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® entro le prime 72 ore dalla procedura. In ordine decrescente di frequenza, i suddetti eventi avversi sono stati: diminuzione della conta piastrinica (69%), abbassamento dei livelli di emoglobina (60%), abbassamento dei livelli di albumina ematica (37,1%), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (31,0%), riduzione del calcio ematico (21,4%), aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (20%), aumento dei valori del rapporto internazionale normalizzato (20%), diminuzione dei linfociti (12,9%), aumento dei valori di alanina aminotransferasi (8,6%), aumento della bilirubina ematica (10%), riduzione del potassio ematico (10%) e aumento dei livelli di troponina (7,1%).

LUOGO IDONEO PER L'ESECUZIONE DELLA PROCEDURA

La procedura deve essere eseguita in una sala di radiologia interventistica adeguatamente equipaggiata con apparecchiature per la fluoroscopia oppure in una sala operatoria analogamente progettata ed attrezzata. Devono, inoltre, essere immediatamente disponibili farmaci, apparecchiature e personale di rianimazione.

UTENTE PREVISTO (ÉQUIPE RESPONSABILE DELLA PROCEDURA)

La scelta dei membri dell'équipe responsabile della procedura spetta alla struttura sanitaria e deve essere basata sull'esperienza dell'istituto e sul giudizio clinico. Si raccomanda che l'équipe responsabile della procedura sia composta almeno da:

- Un oncologo/chirurgo oncologico qualificato ed esperto nel monitoraggio delle tossicità della chemioterapia, responsabile della gestione medica complessiva del paziente compresi, tra gli altri, i trattamenti pre- e post-operatori. L'oncologo/Il chirurgo oncologico può altresì essere responsabile del monitoraggio del paziente durante il periodo immediatamente successivo alla procedura.

o

L'oncologo/Il chirurgo oncologico ha anche un ruolo fondamentale nella comunicazione dei rischi associati all'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) e al sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® e nel coordinamento degli altri oncologi e degli operatori sanitari che si occuperanno della cura del paziente in fase di follow-up e del monitoraggio delle tossicità dopo la procedura.

RI

Un radiologo interventistico qualificato, abile, esperto e dotato dei privilegi necessari presso la struttura ospedaliera per effettuare procedure interventistiche vascolari avanzate.

PF

Un perfusionista qualificato per predisporre, monitorare e controllare la pompa extracorporea e il circuito di bypass veno-venoso.

AN

Un anestesista qualificato (anestesiologo) e/o un infermiere anestesista responsabile della gestione di sedazione, analgesia e supporto respiratorio e cardiovascolare.

FA

Un farmacista specializzato, reperibile durante la procedura, per la ricostituzione dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) nel rispetto delle normative di sicurezza nazionali e locali. Il farmacista deve essere consapevole dei tempi ristretti necessari per la preparazione e la somministrazione del melfalan per l'utilizzo con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®.

DD

Un operatore sanitario specializzato in chemioterapia e in possesso di abilitazione alla somministrazione della stessa presso la struttura ospedaliera, ad esempio un tecnico radiologico interventistico o un infermiere professionale.

IN

Un intensivista o specialista in terapie critiche opportunamente qualificato, responsabile della gestione medica del paziente nel periodo immediatamente successivo alla procedura durante il quale quest'ultimo resterà nel reparto di terapia intensiva o sub-intensiva.

L'équipe responsabile della procedura deve completare il programma formativo offerto da Delcath. Fare riferimento allo Schema della procedura a pag. 27 che fornisce una panoramica della procedura, oltre a fornire indicazioni sui membri dell'équipe e i rispettivi compiti.

Per comprendere meglio il contenuto di queste istruzioni, le sezioni con informazioni sulla procedura includono dei codici identificativi degli utenti sanitari per aiutare ciascun utente a individuare i passaggi procedurali a questi applicabili.

TEMPISTICHE PROCEDURALI APPROSSIMATIVE

Durata totale approssimativa = 2 h-2 h 30 min

La durata tipica della procedura è indicata di seguito:

Predisposizione e preparazione del paziente = 45-60 minuti

Terapia infusione = 30 minuti

Wash-out = 30 minuti

Rimozione dei cateteri = 15-30 minuti

Nota: la durata dei suddetti passaggi è interessata da un certo grado di variabilità correlata all'esperienza e alle competenze dell'utente, alle condizioni procedurali della sala e allo stato medico e anatomico del paziente. I neofiti impiegheranno più tempo per l'espletamento di tali passaggi, a differenza degli utenti esperti che impiegheranno meno tempo.

PROCEDURA

PREPARAZIONE: PRIMA DEL TRATTAMENTO

O

RI

PF

AN

FA

DD

IN

Tutti i farmaci e le misure di supporto devono essere determinati e somministrati in conformità alle politiche, alle linee guida e alle procedure della struttura sanitaria, secondo le Istruzioni per l'uso del sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® e in base alle informazioni di prescrizione dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato).

Mappatura vascolare epatica - Angiografia ed embolizzazione

Per evitare l'infusione accidentale nelle diramazioni gastrointestinali o viscerali, è necessario eseguire un'approfondita ricerca di qualsiasi variante anatomica. Potrebbe essere, inoltre, necessaria l'embolizzazione di alcune diramazioni che alimentano il tratto gastrointestinale.

- Prima di eseguire la procedura con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®, è necessario eseguire un'angiografia viscerale completa (arteria celiaca e arteria mesenterica superiore). In particolare, valutare con attenzione la presenza di un'arteria epatica sostituita o supplementare. È necessario valutare la pervietà della vena porta con imaging durante l'arteriografia dell'arteria celiaca e mesenterica superiore. Esaminare attentamente l'afflusso arterioso al fegato e valutarne e comprenderne l'impatto sull'infusione chemioterapica. Sia per l'embolizzazione sia per la successiva infusione del farmaco, potrebbe essere di ausilio un microcatetere selettivo.
- La mappatura angiografica della circolazione arteriosa epatica con embolizzazione delle diramazioni gastrointestinali che originano dalle arterie epatiche è necessaria per evitare l'infusione accidentale dell'agente chemioterapico nelle diramazioni arteriose gastrointestinali. Per accelerare la guarigione del sito della puntura arteriosa, si consiglia di completare l'embolizzazione almeno una settimana prima del trattamento. Evitare di eseguire l'embolizzazione il giorno stesso della procedura poiché l'intensa anticoagulazione necessaria per la perfusione epatica percutanea potrebbe impedire l'occlusione trombotica stabile dei vasi sottoposti a embolizzazione con spirali.
- Valutare l'apporto ematico al fegato e individuare una strategia per il posizionamento del catetere per assicurare un'adeguata infusione del farmaco a tutto il fegato. In base all'anatomia vascolare, ciò potrebbe richiedere il riposizionamento del catetere durante la procedura.
- È di frequente necessario ricorrere all'embolizzazione dell'arteria gastroduodenale, anche se ciò dipende dalla sua origine in relazione alle diramazioni dell'arteria epatica propria distale. Se la punta del catetere per infusione può essere collocata in posizione sufficientemente distale da evitare il reflusso retrogrado nell'arteria gastroduodenale, è possibile evitarne l'embolizzazione.
- Per i pazienti con irrorazione del lobo sinistro del fegato da parte dell'arteria gastrica sinistra, sarà necessario eseguire l'embolizzazione selettiva delle diramazioni di quest'ultima.
- È necessario valutare caso per caso l'origine dell'arteria gastrica destra e/o delle diramazioni sopraduodenali e la necessità di eseguire l'embolizzazione.
- In alcuni pazienti (circa il 15%), il fegato riceve l'apporto di sangue arterioso da due (2) arterie diverse: il lobo destro dall'arteria mesenterica superiore (arteria epatica destra sostituita) e il lobo sinistro dall'arteria celiaca.
Per questi pazienti, l'infusione dell'agente chemioterapico in tutto il fegato può essere eseguita in uno dei seguenti modi:
 - o Occlusione temporanea con palloncino (o embolizzazione permanente con spirali) di un'arteria durante l'infusione nell'arteria epatica pervia rimanente. I rischi potenziali di questo metodo sono l'ischemia e/o la riperfusione ritardata del lobo occluso. I periodi di infusione e filtrazione rimangono invariati.
 - o Infusione sequenziale a volume regolato di ciascuna diramazione (60% a destra e 40% a sinistra). I tempi di infusione saranno diversi per ciascun lobo, al contrario, i tempi di filtrazione e infusione totali rimangono invariati.
- Se la valutazione dei rischi non è favorevole o la variante anatomica è troppo complessa per consentire la cateterizzazione selettiva per la somministrazione sicura dell'agente chemioterapico, la procedura non deve essere eseguita.
- Durante la procedura di infusione descritta di seguito, è necessario utilizzare un'unica proiezione angiografica ottimale dell'arteria epatica per documentare periodicamente la pervietà e il flusso dell'arteria epatica.
- Esaminare le immagini acquisite tramite tomografia computerizzata o risonanza magnetica per valutare l'anatomia delle vene. Scegliere il kit idoneo (in base alla distanza tra i palloncini) compatibile con l'anatomia del paziente.

Analisi della coagulazione

- Prima, durante e dopo la procedura, eseguire ogni giorno le analisi della coagulazione e fino alla stabilizzazione dei valori. I parametri da analizzare devono includere:
 - tempo di tromboplastina parziale
 - tempo di protrombina/rapporto internazionale normalizzato

Emoderivati

Eseguire la tipizzazione e le prove di compatibilità per:

- 4 unità di globuli rossi concentrati
- 4 unità di plasma fresco congelato
- 6–10 unità di piastrine (in base alle linee guida della struttura sanitaria)
- 10 unità di crioprecipitato

Idratazione

- Posizionare un catetere endovenoso periferico di grosso calibro e iniziare l'idratazione la sera prima o il giorno stesso della procedura, secondo il protocollo ospedaliero, per mantenere il livello medio della pressione arteriosa al di sopra di 60 mmHg durante la procedura.
- Si raccomanda di inserire un catetere Foley per monitorare il bilancio idrico durante l'idratazione.

Antibiotici

- I pazienti con anamnesi di interventi di chirurgia epatobiliare o procedure ablative devono essere sottoposti a terapia antibiotica durante la procedura operatoria.

Allopurinolo

- Per prevenire la sindrome da lisi tumorale, nei pazienti con più del 25% del parenchima normale del fegato sostituito da tessuto tumorale è necessario somministrare 300 mg al giorno di allopurinolo per via orale a partire da 2 a 3 giorni prima della perfusione epatica percutanea (PHP) con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT®, proseguendo nei 2–3 giorni successivi alla procedura.

Inibitori della pompa protonica

- Per prevenire le gastriti che potrebbero svilupparsi a seguito dell'assorbimento locale del melfalan durante la procedura, somministrare a scopo profilattico degli inibitori della pompa protonica (ad esempio, omeprazolo, una capsula a rilascio ritardato da 20 mg per via orale non oltre le ore 20:00 del giorno antecedente alla procedura e alle ore 07:30 del giorno della procedura, seguito da pantoprazolo 40 mg per endovena ogni 8 ore durante il ricovero).

Anticoagulazione

- Durante la procedura, il paziente sarà sottoposto ad anticoagulazione sistemica con eparina. Una terapia anticoagulante adeguata è necessaria per garantire un flusso extracorporeo e una filtrazione privi di impedimenti. Il tempo di coagulazione attivata deve essere monitorato attentamente per garantire un'anticoagulazione adeguata.
 - Registrare il valore del tempo di coagulazione attivata al basale.
 - Somministrare l'eparina al paziente solo DOPO l'inserimento delle guaine da 18F (vena femorale), 10F (vena giugulare) e 5F (arteria femorale). Per evitare complicanze emorragiche, è necessario operare sotto guida ecografica e adottare una tecnica che preveda una singola puntura della parete anteriore.
 - Prima dell'inserimento del catetere Isofuse® nella vena cava inferiore, è necessario conseguire la completa eparinizzazione del paziente. Somministrare un bolo iniziale di eparina per via endovenosa (300 unità/kg) e successivamente regolare il dosaggio fino a ottenere il tempo di coagulazione attivata desiderato.
 - Prima del gonfiaggio dei palloncini e dell'avvio del bypass venovenoso, è necessario raggiungere un tempo di coagulazione attivata minimo di 400 secondi.
 - Mantenere il tempo di coagulazione attivata a un valore superiore ai 400 secondi ripetendo la somministrazione di eparina in bolo secondo necessità.

- Controllare il tempo di coagulazione attivata frequentemente (circa ogni 5 minuti) fino a raggiungere un'anticoagulazione adeguata (tempo di coagulazione attivata >400 secondi) e mantenerlo su tale valore per tutta la procedura, verificandolo ogni 15–30 minuti in base alla risposta del paziente e somministrando eparina per endovena secondo necessità.

Gestione degli anestetici

- Il trattamento deve essere somministrato con i pazienti costantemente monitorati e in anestesia totale. Durante la procedura, deve essere sempre disponibile l'apparecchiatura per la rianimazione di emergenza.

Controllo della pressione arteriosa

- L'abbassamento della pressione arteriosa correlato alla procedura si verifica quando i palloncini ostruiscono il ritorno ematico dalla vena cava inferiore (flusso sanguigno verso il cuore ridotto) e quando i filtri vengono immessi nel circuito di bypass extracorporeo. I motivi che determinano l'ipotensione correlata ai filtri sono diversi, ma l'ipersensibilità alle superfici non fisiologiche (risposta infiammatoria) e la rimozione delle catecolamine da parte dei filtri stessi rivestono un ruolo fondamentale. Per stabilizzare la pressione arteriosa per il bypass extracorporeo, si consiglia di eseguire le seguenti azioni in base alla prassi ospedaliera:
 - idratazione in fase preoperatoria e somministrazione di fluidi durante la procedura;
 - utilizzo di vasopressori in base alla prassi ospedaliera e
 - somministrazione di steroidi prima dell'inizio del bypass extracorporeo, in base alla prassi ospedaliera.
- La pressione arteriosa deve essere controllata costantemente per tutta la procedura e mantenuta ai livelli necessari a garantire un'adeguata perfusione degli organi terminali critici.

Preparazione del farmaco e pianificazione della somministrazione

Prima di procedere, avvertire la farmacia dell'ospedale di tenersi pronta per la preparazione dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato per iniezione). È necessario pianificare la richiesta di preparazione del farmaco e la somministrazione dello stesso, in modo tale che la somministrazione di melfalan avvenga entro trenta minuti dalla preparazione dello stesso. La somministrazione del farmaco deve essere completata entro 60 minuti dall'inizio della preparazione.

Componenti del sistema

Assicurarsi che tutti i componenti del sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® siano disponibili per l'assemblaggio. Nota: alcuni componenti non sono forniti da Delcath. Verificare che la pompa Medtronic funzioni correttamente (per le relative istruzioni, consultare il manuale operativo della stessa).

PREPARAZIONE E PRIMING DEL CIRCUITO DI EMOFILTRAZIONE

PF

ATTENZIONE: è obbligatoria la stretta osservanza di procedure sterili in qualsiasi momento.

1. Assemblaggio del circuito di emofiltrazione

Fare riferimento alla Figura 1 (Sistema assemblato) che mostra l'immagine di un circuito completamente assemblato.

- Adottando una tecnica rigorosamente asettica, eparinare nove (9) litri di sodio cloruro allo 0,9% (soluzione fisiologica normale) aggiungendo 2000 unità di eparina per litro.
- Rimuovere la cartuccia di emofiltrazione (chemiofiltrazione) a doppio filtro dalla busta sterile. Fissare il filtro all'asta portaflebo usando l'apposito morsetto integrato (vedere la Figura 3). Fare riferimento all'etichetta con la dicitura "THIS END UP" (Questo lato in alto) presente sulla parte anteriore del filtro (vedere la Figura 4).



Figura 3

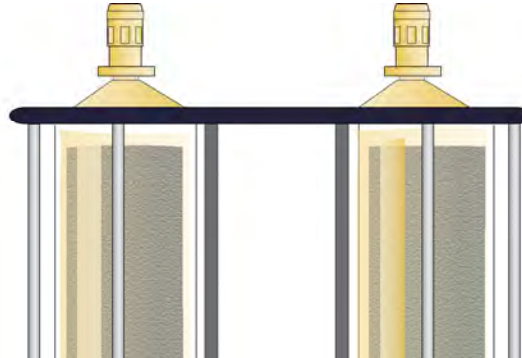
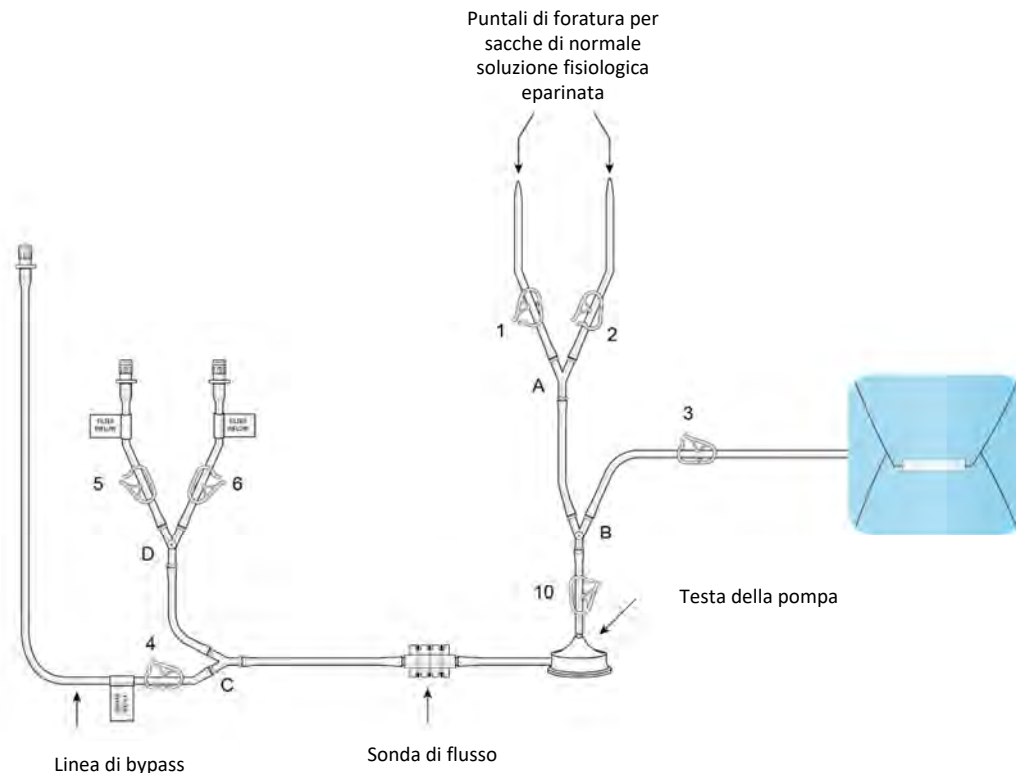


Figura 4

- Aprire il vassoio del circuito e rimuovere i componenti dalle relative confezioni, mettendoli da parte per il successivo assemblaggio.
- Rimuovere la sezione "Gruppo ingresso filtro" dal vassoio del circuito, posizionare la testa della pompa sul motore di azionamento della stessa e inserire la sonda di flusso nel trasduttore di flusso (vedere la Figura 5).



Gruppo ingresso filtro – Figura 5

- (e) Collegare le linee del flusso in ingresso (etichettate e identificate come nella Figura 6) ai connettori di ingresso della cartuccia situati alla base del filtro doppio. Per effettuare il collegamento, accoppiare tra loro i connettori a innesto rapido spingendoli l'uno contro l'altro come illustrato nella Figura 6 (maschio contro femmina); un clic confermerà l'avvenuto collegamento (spingere fino a percepire un clic).

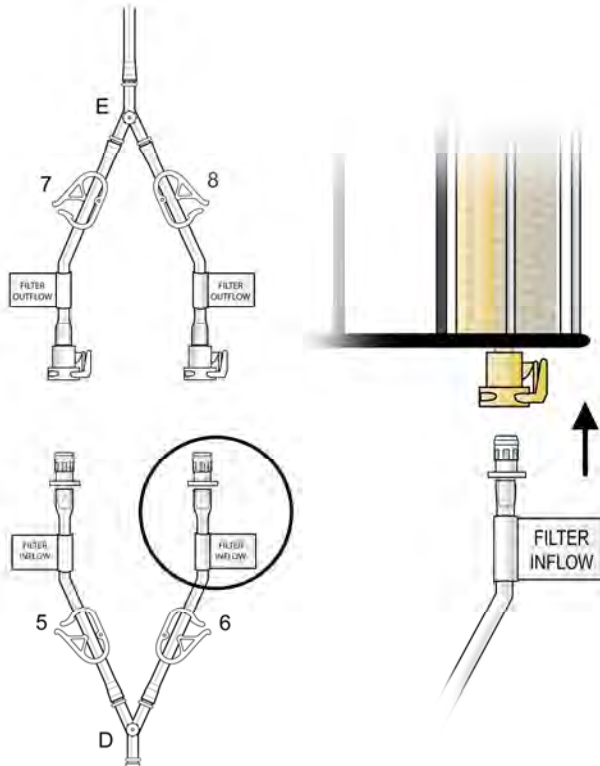
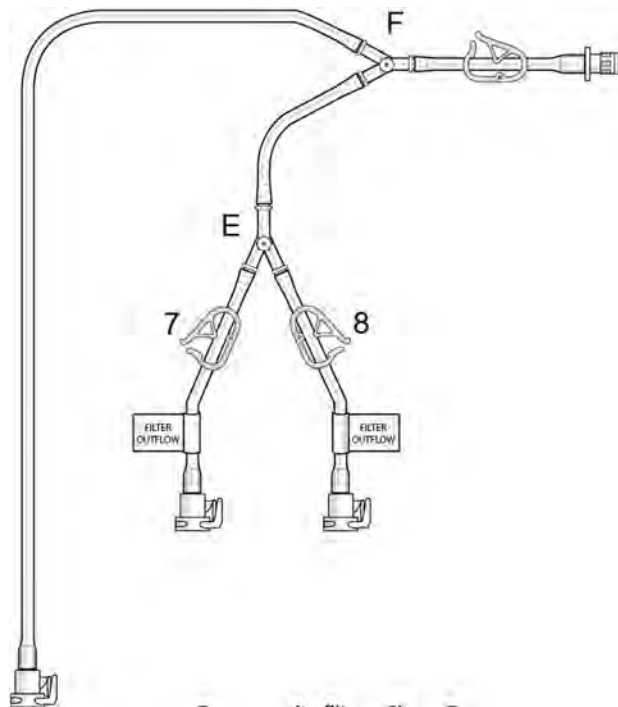


Figura 6

- (f) Estrarre la sezione "Gruppo uscita filtro" dalla busta sterile (vedere la Figura 7).



Gruppo uscita filtro – Figura 7

(g) Collegare le linee del flusso in uscita (etichettate e identificate come illustrato nella Figura 8) ai connettori di uscita dei filtri della cartuccia situati sulla parte superiore del filtro doppio accoppiando tra loro i connettori a innesto rapido (spingere fino a percepire un clic); vedere la Figura 8.

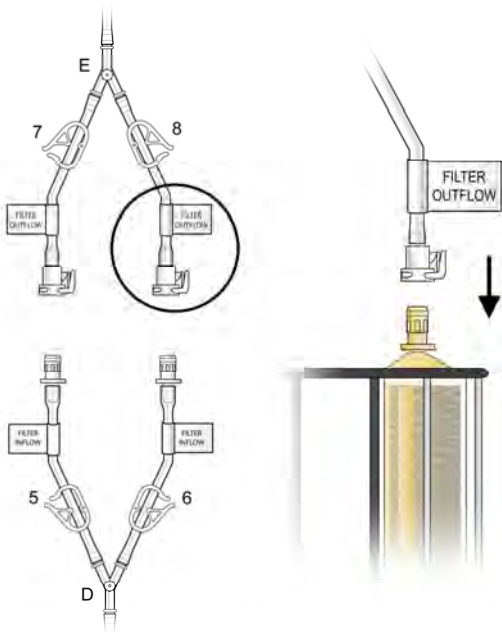


Figura 8

(h) Unire tra loro le due estremità della linea di bypass accoppiando tra loro i connettori a innesto rapido (spingere fino a percepire un clic); vedere la Figura 9.

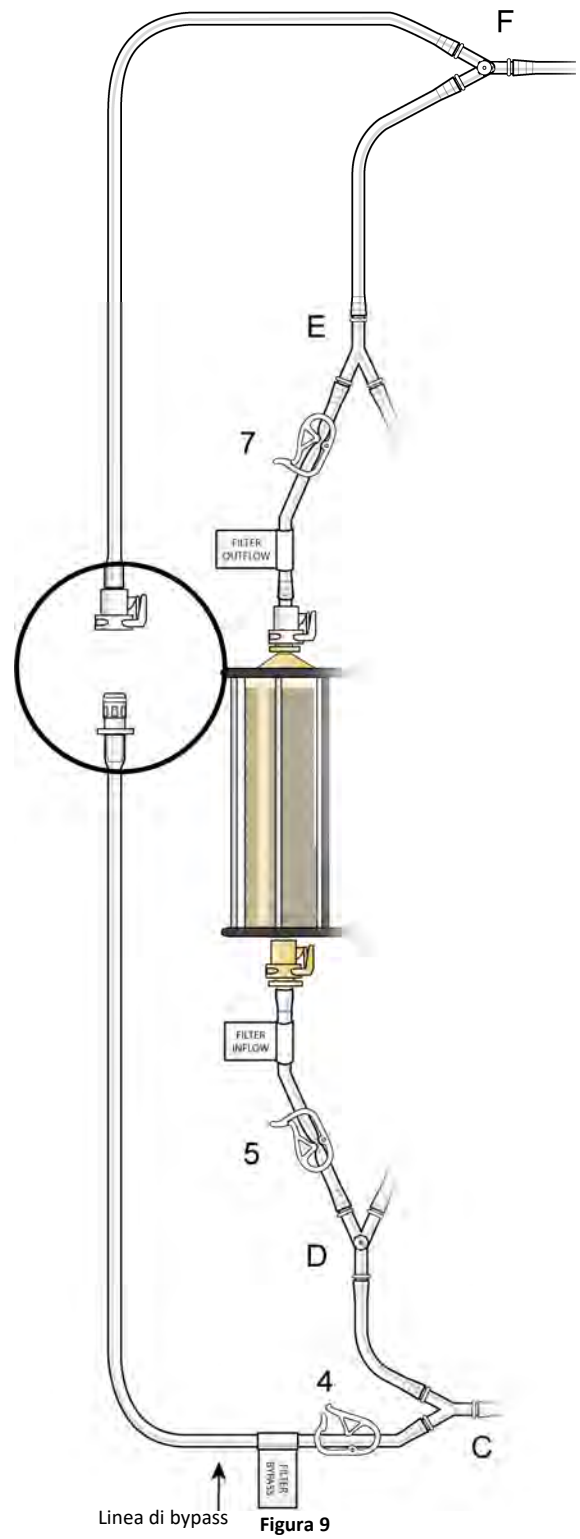


Figura 9

- (i) Estrarre la "Linea di priming/irrorazione" dalla busta sterile e collegarla al connettore a innesto rapido situato in posizione prossimale rispetto al connettore a Y "F", come illustrato nella Figura 10; mettere l'estremità aperta della linea in una bacinella per la raccolta dell'effluente del lavaggio durante l'idratazione del filtro.

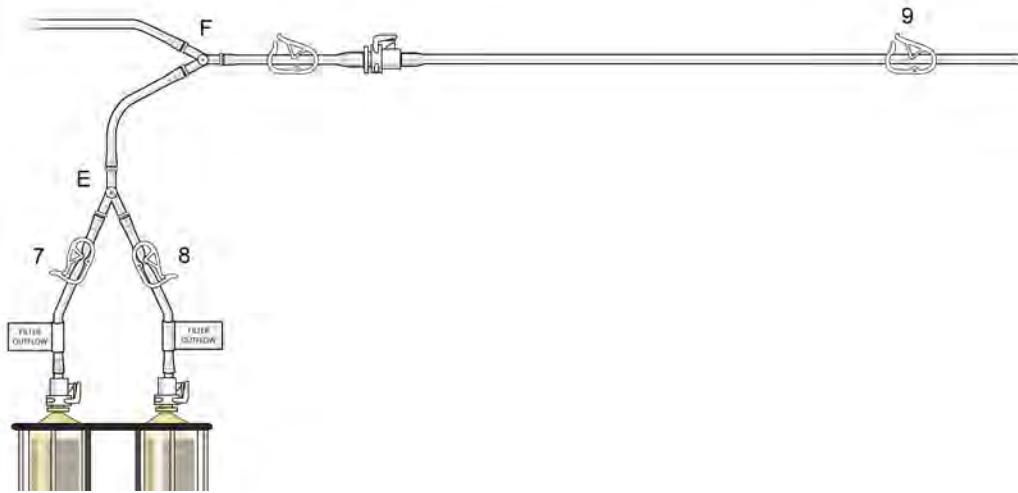


Figura 10

- (j) Collegare i rubinetti forniti alle porte dei connettori a Y "B" (prima della pompa), "D" (prima dei filtri) ed "F" (uscita). Verificare che il morsetto 4 della linea di bypass sia aperto, come illustrato nella Figura 11.

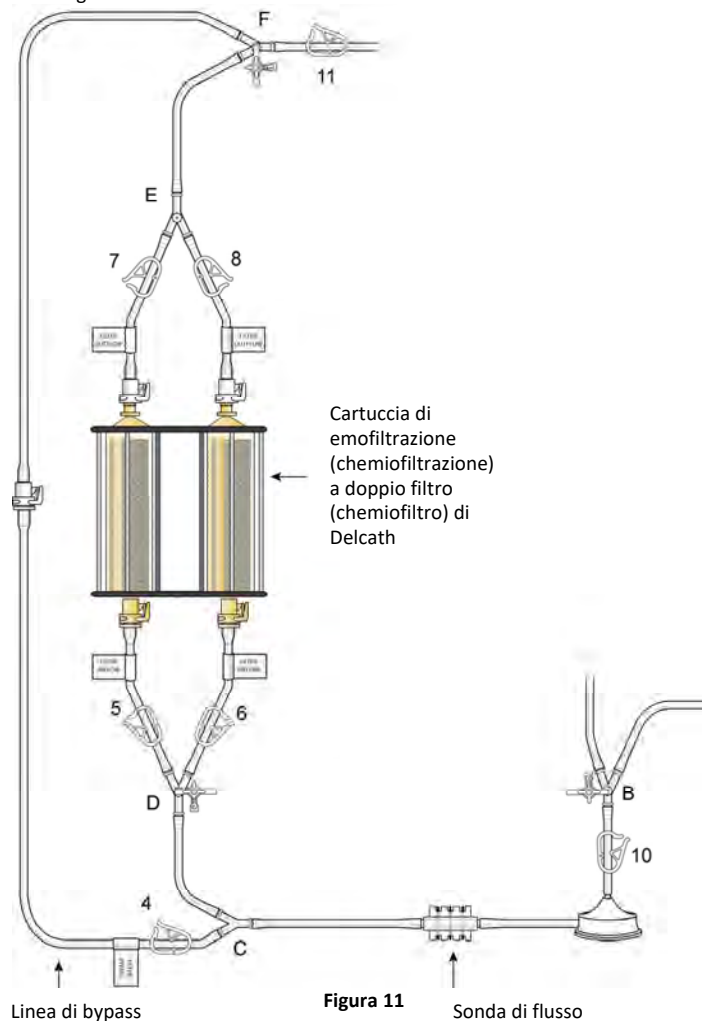
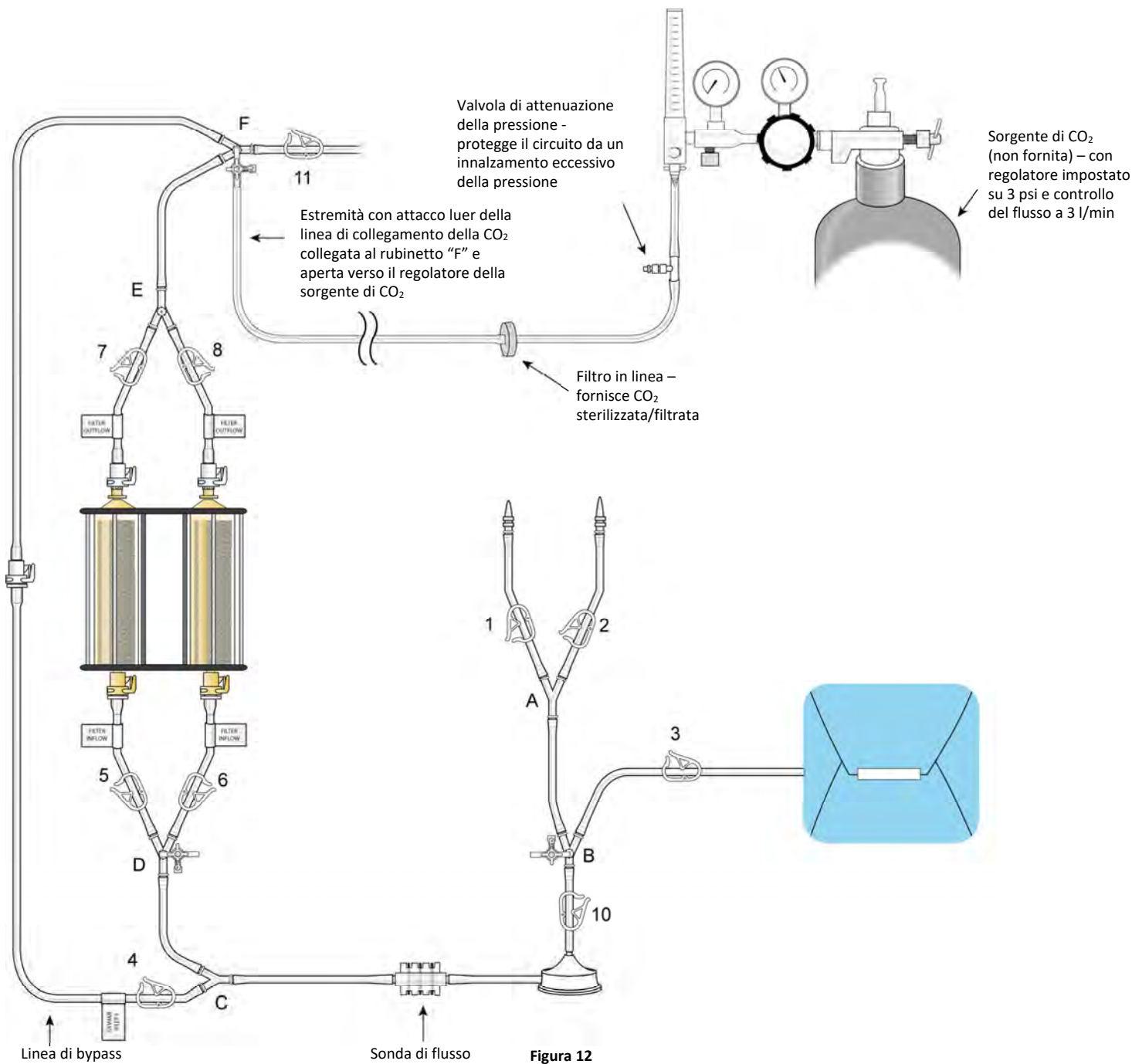


Figura 11

(k) Eseguire il priming del sistema con CO₂:

- Chiudere il morsetto dell'uscita (11), applicare la linea di collegamento della CO₂ al rubinetto "F" e, infine, aprire quest'ultimo (vedere la Figura 12).



- Collegare l'estremità aperta della linea di collegamento della CO₂ alla sorgente di CO₂ e impostare il relativo regolatore su 3 psi (circa 3 litri al minuto).
- Avviare il flusso di CO₂ e consentirne il deflusso attraverso il circuito di emofiltrazione. Se necessario, intervenire sul regolatore del flusso della CO₂ in modo da mantenere un valore di 3psi. Verificare il flusso della CO₂ all'interno del circuito.
- Chiudere il morsetto della linea di bypass (4) dopo circa 1 minuto per garantire il flusso attraverso le cartucce di emofiltrazione. Lasciar defluire la CO₂ attraverso le cartucce (dopo aver chiuso il morsetto 4) per almeno 5 minuti.
- Chiudere i morsetti delle linee della soluzione fisiologica (1 e 2), il morsetto della linea del catetere a doppio palloncino (3), i morsetti delle linee di ingresso dei filtri (5 e 6) e delle linee di uscita dei filtri (7 e 8) per bloccare la CO₂ all'interno del circuito. Interrompere il flusso della CO₂, chiudere il rubinetto "F", scollegare la linea di collegamento della CO₂ e, infine, smaltirla.

ATTENZIONE: forare le sacche di normale soluzione fisiologica eparinata adottando una tecnica rigorosamente asettica.

- (l) Appendere due sacche di normale soluzione fisiologica sterile eparinata e collegarle al circuito utilizzando gli appositi puntali, come illustrato in Figura 13, consentendo il priming per gravità dei componenti del circuito.

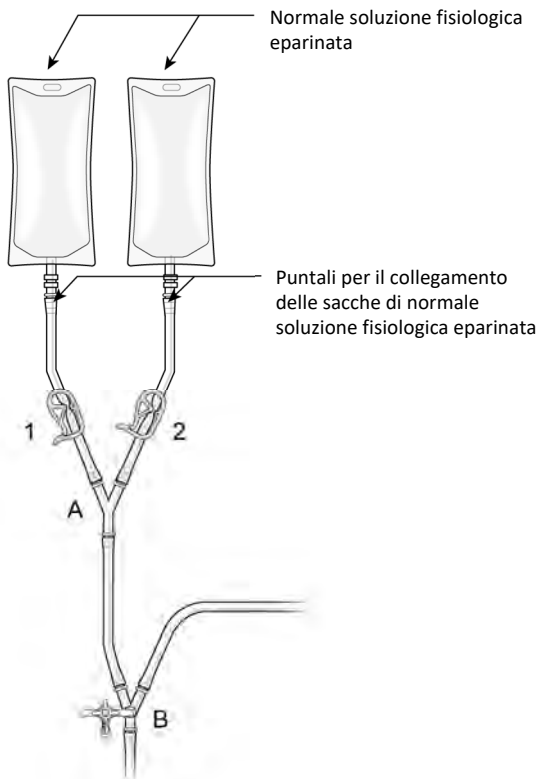


Figura 13

2. Priming del catetere di aspirazione con isolamento Isofuse® di Delcath

- (a) Chiudere il morsetto prima della pompa (10), aprire il morsetto della linea del catetere a doppio palloncino (3), aprire la linea della soluzione fisiologica (morsetto 1 o 2) e il rubinetto "B" per consentire alla normale soluzione fisiologica eparinata di irrorare la linea fino al morsetto 3 (vedere la Figura 14). Una volta completato il priming della linea del rubinetto e del catetere a doppio palloncino fino al morsetto 3, chiudere quest'ultimo e il rubinetto. **Evitare che un eccesso di normale soluzione fisiologica eparinata riempi la confezione sterile.**

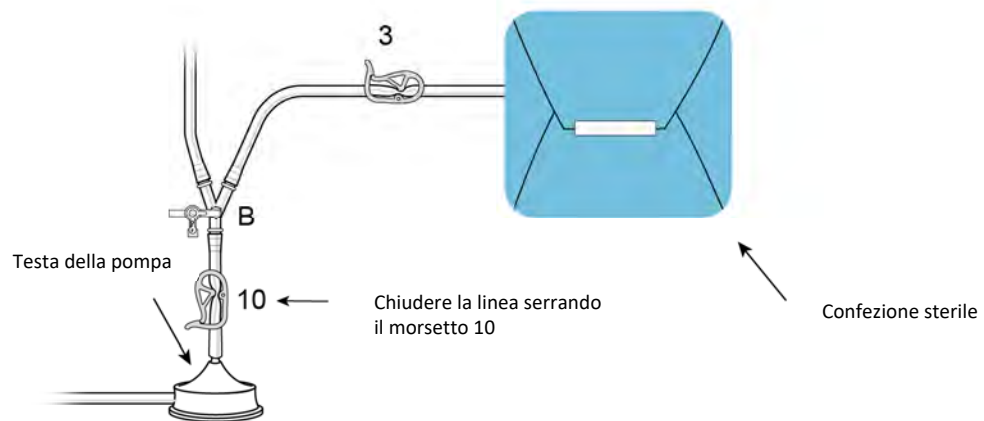


Figura 14

3. Priming della linea di bypass

- (a) Eseguire il priming della testa della pompa, della linea di ingresso dei filtri e della linea di bypass aprendo il morsetto 10, il rubinetto "D" e il morsetto 4 (vedere la Figura 15).

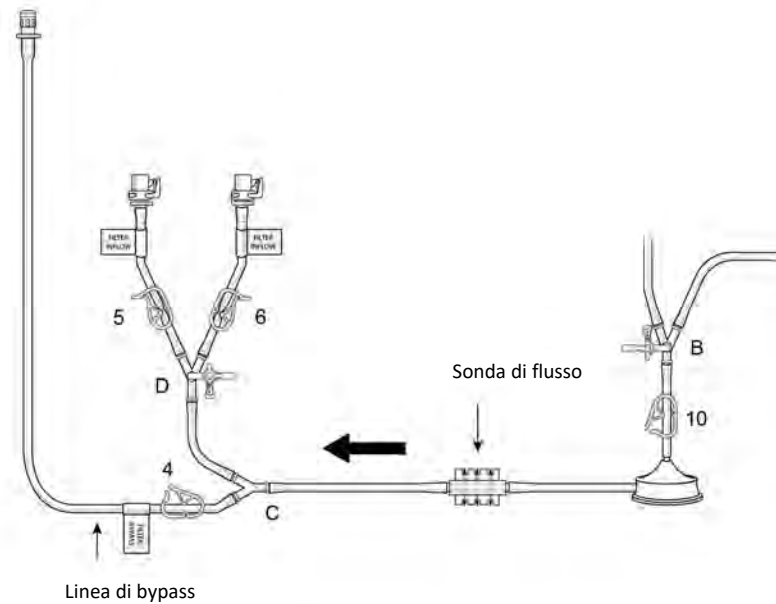


Figura 15

4. Priming e irrorazione della cartuccia di emofiltrazione (chemiofiltrazione) a doppio filtro (chemiofiltro) di Delcath

ATTENZIONE: NON lasciare esaurire le sacche di normale soluzione fisiologica eparinata onde evitare la penetrazione di aria nel sistema.

- (a) Chiudere il morsetto 4 e aprire i morsetti delle linee di ingresso dei filtri (5 e 6). Successivamente, aprire i morsetti delle linee di uscita dei filtri (7 e 8) e il morsetto della linea di uscita del circuito (11) (vedere la Figura 16). Infine, regolare il flusso della normale soluzione fisiologica eparinata nel filtro a una velocità di circa 0,5 litri/minuto. Nota: qualora si utilizzi un sistema a gravità, è necessario impiegare una pinza emostatica per regolare la velocità.

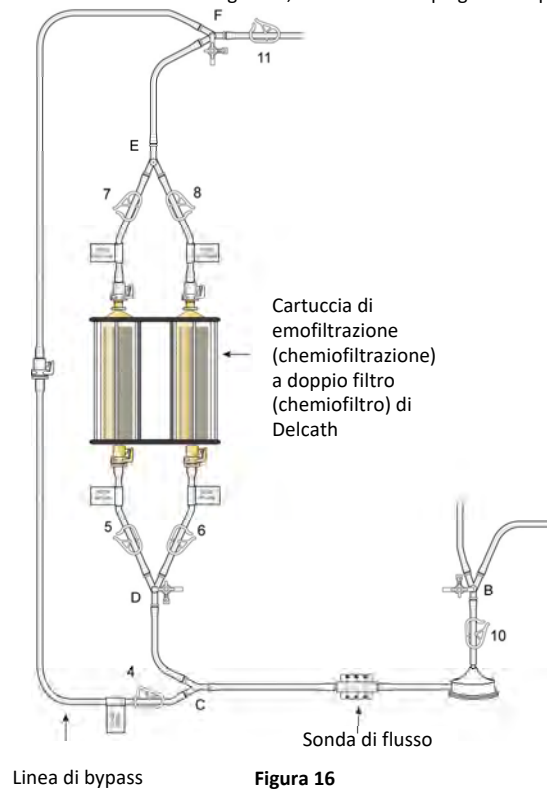


Figura 16

ATTENZIONE: non esercitare una forza eccessiva nel picchiettare l'alloggiamento in plastica.

- (b) Lasciar defluire la normale soluzione fisiologica eparinata attraverso i filtri e fuori dalla "linea di priming/irrorazione" per circa sei (6) minuti o fino a quando i filtri appaiono privi di gas (completamente neri). Una volta eliminato tutto il gas, picchiettare delicatamente per liberare eventuali bolle di gas residue; rovesciare le cartucce all'interno dell'alloggiamento in modo da accedere all'intero filtro e controllarlo. Picchiettare solo sui lati della cartuccia (non sulle estremità oppure sui connettori a innesto rapido).
- (c) Una volta eliminato tutto il gas dai filtri della cartuccia, irrorare con altri sei (6) litri di normale soluzione fisiologica eparinata (3 l/cartuccia).
- (d) Chiudere con i morsetti tutte le linee dei filtri (5, 6, 7 e 8) e le linee di uscita con il morsetto 11.

5. Priming della linea di ritorno e del debollatore

ATTENZIONE: NON collegare la linea di ritorno al debollatore integrato fino al completamento della procedura di irrorazione.

- (a) Scollegare e smaltire la "linea di priming/irrorazione", premendo il meccanismo di blocco sul connettore a innesto rapido femmina e tirando.
- (b) Aprire la busta sterile contenente la linea di ritorno venoso ed estrarre quest'ultima e il debollatore integrato (Figura 17).

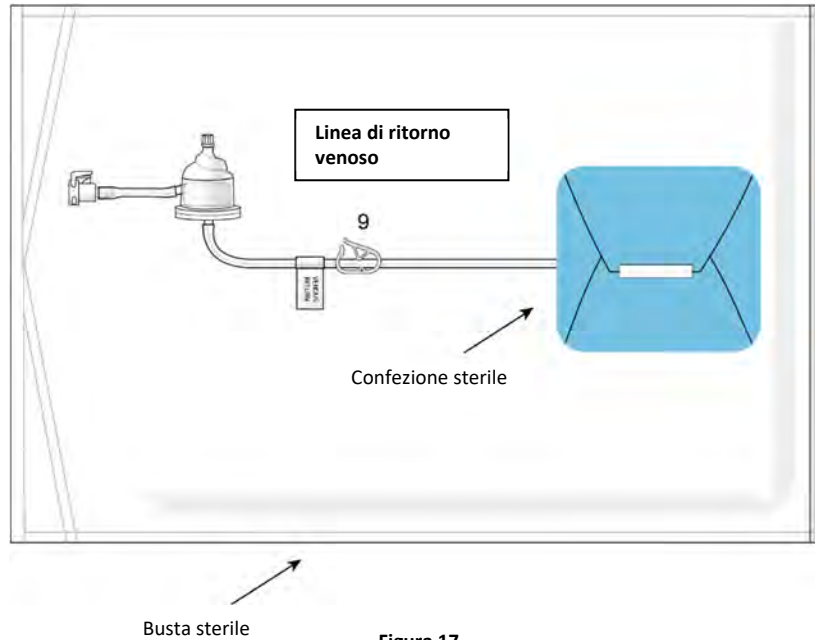


Figura 17

- (c) Collegare il connettore a innesto rapido femmina al corrispettivo maschio (spingere fino a percepire un clic) vicino al morsetto della linea di uscita (11), come illustrato nella Figura 18. Posizionare il debollatore nell'apposito supporto, più in alto rispetto alle unità filtranti.

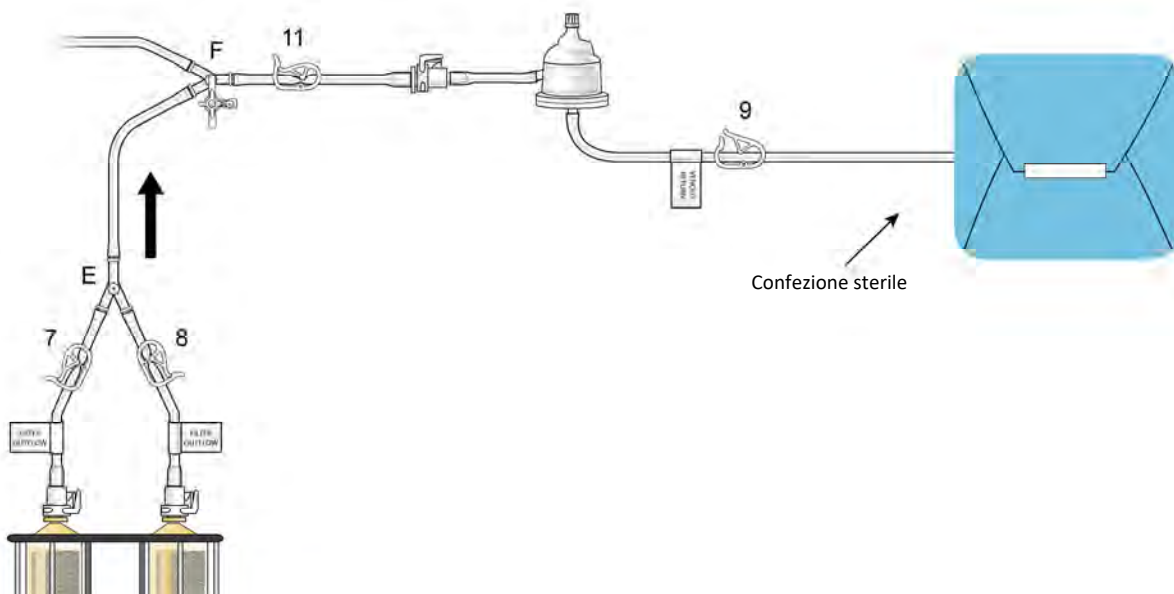


Figura 18

AVVERTENZA

Per evitare embolie gassose, accertarsi di espellere tutta l'aria dal sistema prima di utilizzarlo

- (d) Eseguire il priming della linea di ritorno venoso e del debollatore aprendo i morsetti 4, 11 e 9; collegare il rubinetto al debollatore e utilizzare la siringa per aspirare l'aria secondo necessità (vedere la Figura 19).

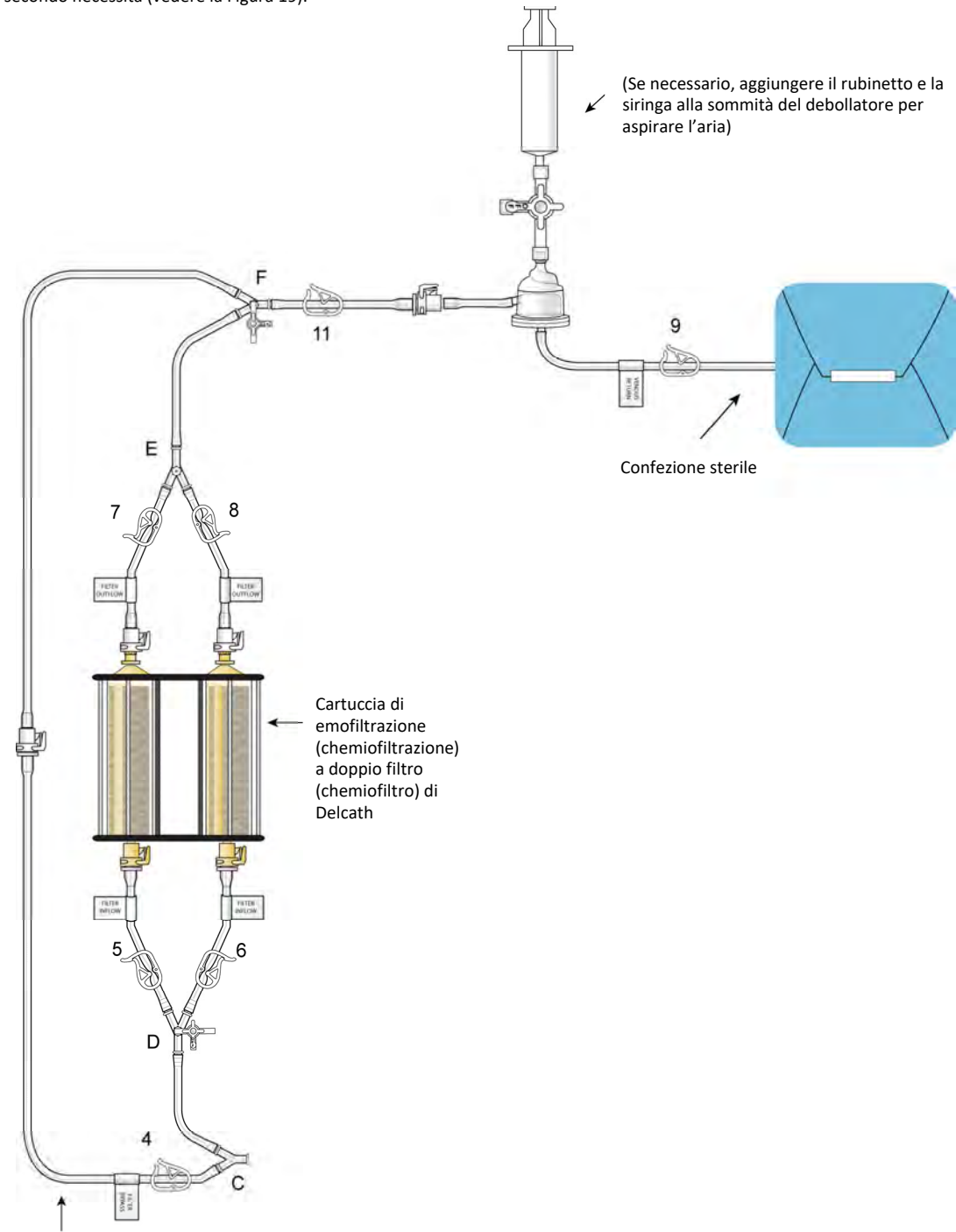


Figura 19

- (e) Una volta eseguito il priming della linea di ritorno venoso e del debollatore fino al morsetto 9, chiudere quest'ultimo.

6. Installazione delle linee di monitoraggio della pressione

- (a) Collegare la linea di monitoraggio della pressione prima della pompa (per misurare la pressione negativa [aspirazione della pompa]) al rubinetto "B" e procedere al priming (vedere la Figura 20).

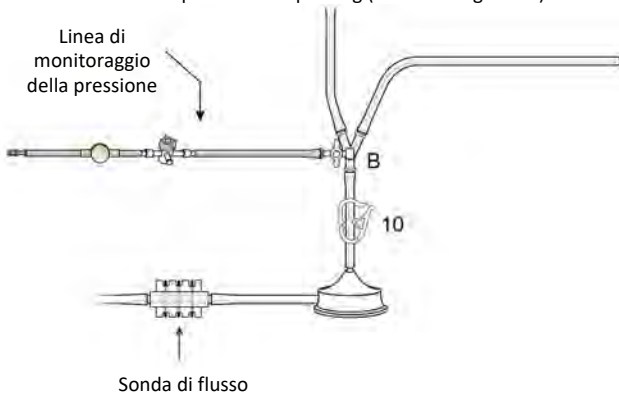


Figura 20

- (b) Collegare la linea di monitoraggio della pressione prima dei filtri (per misurare la pressione negativa [prima dei filtri]) al rubinetto "D" e procedere al priming (vedere la Figura 21).

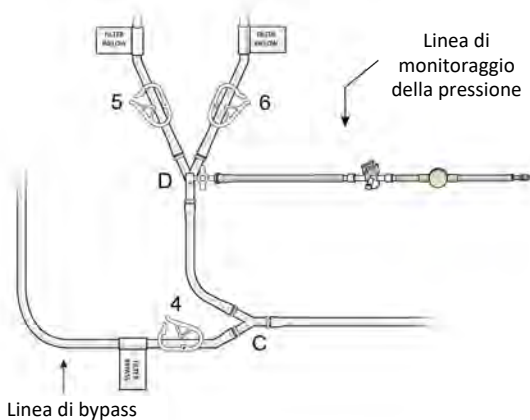


Figura 21

- (c) Collegare le linee di monitoraggio della pressione alle porte P1 e P2 sul retro del Sistema Bio-Console 560 Speed Controller di Medtronic.
- (d) Azzerare i trasduttori di pressione (per maggiori informazioni, consultare il manuale del sistema di controllo della velocità Medtronic Bio-Console 560).
- (e) Se necessario, linee di monitoraggio della pressione con spirali sono incluse con le apparecchiature per il controllo della pressione DLP.

7. Prova della pressione del circuito

- (a) Effettuare la prova della pressione del circuito aumentando lentamente la velocità della testa della pompa (giri/min) fino a raggiungere il valore di 300 mmHg rilevato dal trasduttore di pressione situato sulla linea diretta al connettore a Y "D" (prima dei filtri).
- (b) Esaminare visivamente tutti i collegamenti e le cartucce per escludere la presenza di perdite.

ATTENZIONE: se si notano perdite, assicurarsi che i collegamenti siano ben saldi prima di procedere.

- (c) Spegner la pompa e chiudere i morsetti delle linee di ingresso (5 e 6) e delle linee di uscita (7 e 8) delle cartucce. Verificare che il morsetto della linea di bypass (4) sia aperto.
- (d) Il priming è ora completato e il sistema è idratato, privo di bolle e pronto per l'uso.
- (e) Accertarsi di avere a disposizione due (2) litri di normale soluzione fisiologica da utilizzare in seguito.

POSIZIONAMENTO DEI CATETERI

RI

8. Inserimento della guaina di ritorno venoso da 10F

- (a) Collegare il rubinetto alla cannula della porta laterale della guaina. Utilizzando la tecnica standard di Seldinger (sotto guida ecografica), inserire la guaina di ritorno venoso nella vena giugulare interna (preferibilmente sul lato destro, vedere la Figura 22). Lavare la guaina con normale soluzione fisiologica eparinata sterile e, infine, chiudere il rubinetto. L'impiego della guida ecografica e di una singola puntura della parete anteriore della vena sono necessari per evitare la puntura accidentale della carotide. In tal caso, interrompere la procedura e rimandarla a una data successiva. Dopo aver posizionato la guaina, inserire l'otturatore attraverso la valvola.

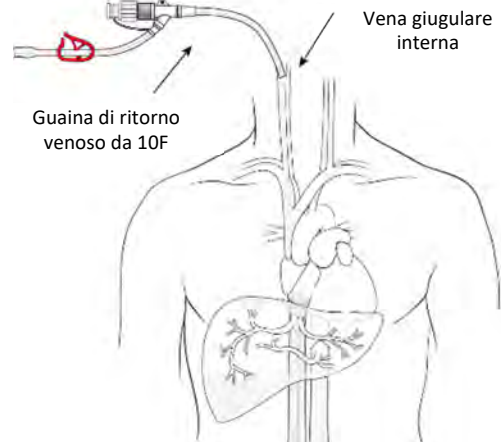


Figura 22

9. Inserimento della guaina per arteria femorale da 5F

- (a) Utilizzando la tecnica di Seldinger e servendosi di tecniche fluoroscopiche e arteriografiche standard, inserire la guaina di introduzione da 5F nell'arteria femorale (vedere la Figura 23). L'impiego della guida ecografica e di un'unica puntura della parete anteriore dell'arteria femorale, sopra la testa del femore, sono necessari per garantire la comprimibilità di quest'ultima quando si rimuove la guaina. Se si pratica inavvertitamente una puntura sovrainguinale, interrompere la procedura e rimandarla a una data successiva.

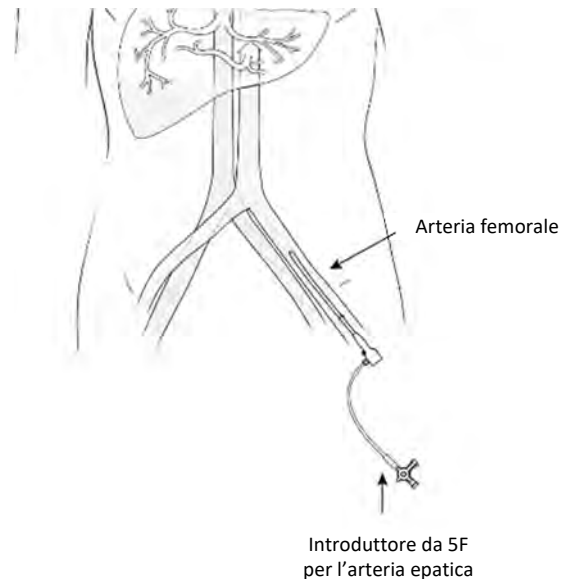


Figura 23

10. Inserimento della guaina venosa da 18F

- (a) Utilizzando la tecnica di Seldinger e servendosi di tecniche fluoroscopiche e angiografiche standard, inserire la guaina di introduzione da 18F nella vena femorale, dopo avere effettuato la dilatazione progressiva con i dilatatori da 9F e da 13F. La guaina venosa può essere inserita in posizione omolaterale o controlaterale rispetto al posizionamento della guaina per arteria femorale da 5F (vedere la Figura 24). Lavare la guaina con normale soluzione fisiologica eparinata sterile. L'impiego della guida ecografica e di un'unica puntura della parete anteriore della vena femorale, sopra la testa del femore, sono necessari per garantire la comprimibilità di quest'ultima quando si rimuove la guaina. Se si pratica inavvertitamente una puntura sovrainguinale, interrompere la procedura e rimandarla a una data successiva.

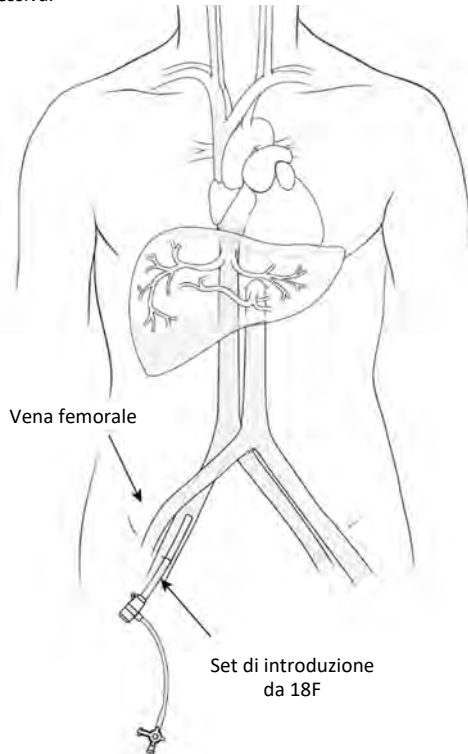


Figura 24

11. Inserimento del catetere per infusione da 5F Chemofuse®

- (a) Inserire il catetere da 5F Chemofuse® nella guaina e farlo avanzare su un filo guida fino a inserirlo nell'arteria epatica corretta (vedere la Figura 25). A discrezione del radiologo interventistico, è possibile utilizzare un microcatetere per l'introduzione coassiale attraverso il catetere da 5F per il posizionamento selettivo della punta del catetere stesso per l'infusione del farmaco. In questo caso, collegare una valvola emostatica rotante, tipo Tuhoy-Borst, al catetere da 5F e inserire il microcatetere in quest'ultimo attraverso la valvola. Delcath ha ritenuto idonei per l'uso con il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® tre microcateteri. Scegliere il microcatetere tra quelli indicati (vedere la sezione "Descrizione dei componenti del sistema" a pag. 6).

AVVERTENZA

Il catetere deve essere posizionato, come descritto di seguito, in modo che il farmaco sia infuso SOLO nel fegato. La perfusione del farmaco in qualsiasi altro organo addominale o nelle diramazioni gastrointestinali può causare lesioni gravi o il decesso del paziente.

- (b) Posizionare il catetere per infusione (catetere da 5F o microcatetere) nell'arteria epatica corretta ben oltre il punto di origine dell'arteria gastroduodenale ai fini della somministrazione dell'agente

chemioterapico (melfalan cloridrato); fissare il catetere da 5F alla cute del paziente in corrispondenza della zona inguinale.

- (c) Collegare il catetere per infusione (catetere da 5F o microcatetere) al sistema di somministrazione del farmaco (vedere il passaggio 18) e mantenere la pervietà del catetere in base ai protocolli di infusione dell'ospedale (ad esempio, infondere normale soluzione fisiologica eparinata avente una concentrazione di eparina di 1000 unità per 500 ml di soluzione fisiologica normale).

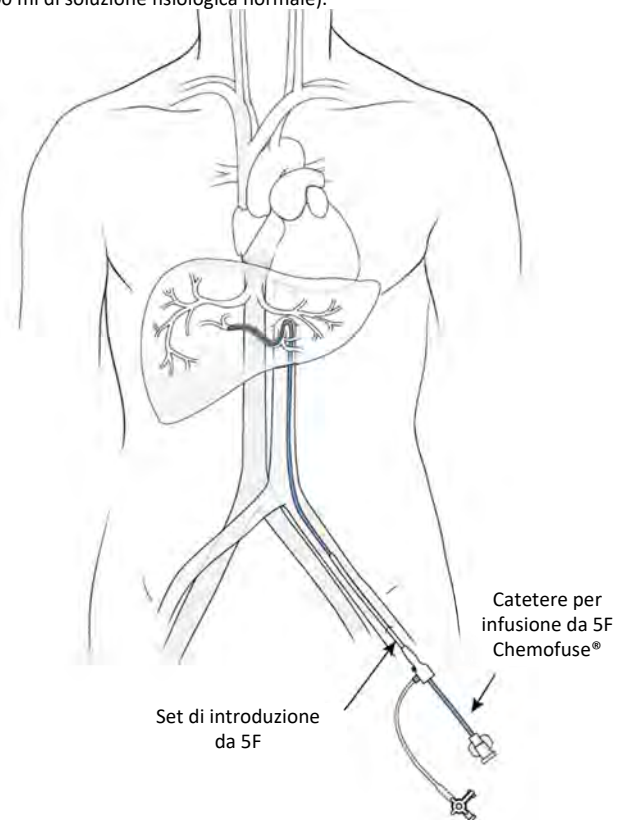


Figura 25

AVVIO DELL'ANTICOAGULAZIONE E POSIZIONAMENTO DEL CATETERE DI ASPIRAZIONE/ISOLAMENTO ISOFUSE®

RI	PF	DD
----	----	----

12. Anticoagulazione

- (a) Registrare il valore del tempo di coagulazione attivata al basale.
- (b) Somministrare l'eparina DOPO avere completato l'inserimento percutaneo di tutte le guaine di introduzione, MA PRIMA dell'inserimento del catetere di aspirazione/isolamento Isofuse® nella vena cava inferiore.
- (c) Somministrare un bolo iniziale di eparina di 300 unità/kg per endovena. La dose dell'eparina deve essere corretta in modo da ottenere un tempo minimo di coagulazione attivata di 400 secondi prima dell'avvio del bypass veno-venoso e del gonfiaggio del palloncino.
- (d) Controllare il tempo di coagulazione attivata frequentemente (circa ogni 5 minuti) fino a raggiungere un'anticoagulazione adeguata (tempo di coagulazione attivata >400 secondi) e mantenerlo su tale valore per tutta la procedura, verificandolo ogni 15-30 minuti in base alla risposta del paziente e somministrando eparina per endovena secondo necessità.

AVVERTENZA

L'infusione intra-arteriosa della soluzione di farmaco deve avvenire entro 30 minuti dalla preparazione della stessa in farmacia.

NOTA: TEMPISTICA DELLA CONSEGNA DELL'AGENTE CHEMIOTERAPICO

Programmare la richiesta di consegna dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) in modo tale che l'infusione intra-arteriosa della soluzione di farmaco avvenga entro 30 minuti dalla sua preparazione. Poiché i tempi di preparazione e consegna variano in base alle procedure locali, il calcolo dei tempi diventa fondamentale e deve essere programmato insieme al farmacista in anticipo. In genere, è sufficiente richiedere l'agente chemioterapico alla farmacia al momento del posizionamento del catetere di isolamento Isovuse® nella vena cava inferiore.

13. Inserimento del catetere di aspirazione/isolamento Isovuse®

- (a) Lavare il catetere Isovuse® con normale soluzione fisiologica eparinata.
- (b) Introdurre il catetere Isovuse® nella guaina da 18F. Sotto guida fluoroscopica, far avanzare il catetere sul filo guida all'interno della vena cava inferiore e posizionarne la punta in corrispondenza dello iato diaframmatico. NON gonfiare palloncini.
- (c) Una volta posizionato correttamente il catetere, rimuovere il filo guida e procedere al lavaggio con eparina all'interno del lume OTW per mantenere la pervietà.

COLLEGAMENTO DEI CATETERI AL CIRCUITO DI EMOFILTRAZIONE



14. Collegamento del catetere al circuito di emofiltrazione (chemiofiltrazione)

- (a) Estrarre dalla confezione sterile la linea del catetere a doppio palloncino del circuito di emofiltrazione assicurandosi di preservarne la sterilità. Passare l'estremità sterile al radiologo interventistico.
- (b) Aprire il morsetto della linea della soluzione fisiologica (morsetto 1 o 2) e il morsetto 3 per consentire un collegamento liquido-liquido del catetere Isovuse® con il circuito di emofiltrazione. Una volta effettuato il collegamento, chiudere il morsetto della linea della soluzione fisiologica (morsetto 1 o 2). Assicurarsi che tutta l'aria sia stata eliminata dal catetere Isovuse®.
- (c) Estrarre dalla confezione sterile la linea di ritorno venoso del circuito di emofiltrazione assicurandosi di preservarne la sterilità. Passare l'estremità sterile della linea al radiologo interventista e lavare con normale soluzione fisiologica in modo da riempirla.
- (d) Collegare la linea di ritorno venoso del circuito di emofiltrazione al rubinetto della guaina di ritorno venoso da 10F nella vena giugulare (il tubo della guaina di ritorno venoso ha un morsetto rosso) e lavare la linea con normale soluzione fisiologica. Dopo avere eliminato completamente l'aria residua dalla linea e averla riempita con normale soluzione fisiologica, ruotare il rubinetto per chiudere la porta laterale. Assicurarsi che la manopola del rubinetto (in corrispondenza del collegamento della linea di ritorno venoso con la guaina) sia completamente aperta per ridurre al minimo la contropressione e ottimizzare il flusso attraverso il rubinetto (manopola di chiusura del rubinetto ruotata di 90° in direzione del flusso).

15. Avvio del circuito di emofiltrazione

- (a) Avviare la pompa e aumentare lentamente la velocità (in giri al minuto) fino a raggiungere la velocità di flusso massima consentita che, tuttavia, non provochi una vibrazione indotta dal flusso o che non superi la velocità di 0,80 l/min o una pressione prima della pompa di -250 mmHg.
 - La velocità di flusso generalmente utilizzata varia da 0,40 a 0,75 l/minuto. Ciononostante, la velocità massima consentita per questo sistema è di **0,80 l/min**.
 - I trasduttori di pressione in linea devono essere utilizzati per monitorare la pressione:
 - La pressione nella linea prima della pompa (lato aspirazione) non deve superare un valore negativo di **-250 mmHg**, in quanto pressioni inferiori indicano un possibile schiacciamento o attorcigliamento del catetere.
 - La pressione nelle linee prima della cartuccia (prima dei filtri) non deve superare i **200 mmHg**, in quanto pressioni superiori indicano una resistenza del filtro che può essere dovuta a un trombo o all'attorcigliamento della linea di

ritorno. Controllare i filtri per verificare che il flusso sia libero e che la linea di ritorno non sia attorcigliata.

- (b) Il circuito di emofiltrazione è ora avviato. Il sangue venoso viene aspirato dal lume centrale attraverso le fenestrazioni del catetere Isovuse®. Il sangue fluisce attraverso il catetere Isovuse®, raggiunge la pompa, passa attraverso la linea di bypass e, in ultimo, torna al paziente attraverso la guaina di ritorno venoso.

ATTENZIONE: monitorare continuamente tutti gli eventi correlati alla perfusione, inclusi:

- Velocità del flusso sanguigno visualizzata sul sistema Medtronic Bio-Console 560.
- Pressione arteriosa sistolica, diastolica e media.
- Frequenza cardiaca e parametri vitali.
- Tempi di coagulazione attivata.
- Presenza di aria intrappolata nel debollatore.
- Perdite da qualsiasi parte del circuito.

ISOLAMENTO DELLA VENA CAVA INFERIORE



16. Gonfiaggio dei palloncini

AVVERTENZA

Si registrerà una diminuzione significativa della pressione arteriosa dopo l'occlusione iniziale della vena cava inferiore da parte dei palloncini. È dunque importante mantenere la pressione arteriosa media al di sopra di 65 mmHg.

Test della risposta agli agenti vasopressori: prima del gonfiaggio dei palloncini (occlusione della vena cava inferiore) occorre somministrare un agente vasopressore per valutare la risposta del paziente a quest'ultimo. Dopo il gonfiaggio dei palloncini e prima di procedere, controllare i valori della pressione arteriosa del paziente per 2-5 minuti, poiché eventuali cali significativi della pressione si verificano entro questo lasso di tempo.

Continuare la somministrazione degli agenti vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media al di sopra di 65 mmHg. Gli agenti vasopressori non sono generalmente necessari dopo la conclusione della procedura.

- (a) Il perfusionista deve monitorare attentamente la velocità del flusso durante il gonfiaggio dei palloncini.

AVVERTENZA

NON gonfiare i palloncini oltre il volume massimo consentito, in quanto potrebbero scoppiare e cagionare lesioni potenzialmente letali al paziente.

- (b) Volumi di gonfiaggio massimo dei palloncini:
 - Palloncino cefalico: **38 ml** di mezzo di contrasto diluito
 - Palloncino caudale: **38 ml** di mezzo di contrasto diluito
- (c) Sotto guida fluoroscopica, gonfiare parzialmente il palloncino cefalico con circa 15-25 ml di mezzo di contrasto diluito (ad esempio, al 35%) all'interno dell'atrio destro (il palloncino assumerà una forma arrotondata).
- (d) Con il palloncino caudale ancora sgonfio, retrarre lentamente il catetere Isovuse® fino a portare il palloncino cefalico in corrispondenza della giunzione tra l'atrio destro e la vena cava inferiore. Se necessario, gonfiare ancora il palloncino cefalico fino a far risultare la rientranza dello iato diaframmatico visibile sul suo margine inferiore (il palloncino assumerà una forma a ghianda; vedere la Figura 26). Non gonfiare i palloncini oltre il volume richiesto per ottenere una tenuta stagna adeguata. Non far avanzare o ritrarre in alcun caso il catetere Isovuse® quando entrambi i palloncini sono gonfi. Se si incontra resistenza durante la manipolazione, determinarne la causa prima di procedere.



Figura 26

- (e) Sotto fluoroscopia, gonfiare il palloncino caudale con mezzo di contrasto diluito fino a osservarne la progressiva scomparsa dei bordi laterali contro la parete della vena cava inferiore.

AVVERTENZA

Non interrompere mai il flusso sanguigno attraverso il circuito di emofiltrazione per più di 30 secondi.

- (f) Una volta gonfiati i palloncini, eseguire, attraverso le fenestrazioni, una cavografia della vena cava inferiore limitata (retro-epatica), utilizzando una tecnica angiografica a sottrazione digitale. Prima di iniettare il mezzo di contrasto, ridurre la velocità della pompa a 1000 giri/min ed escludere il circuito. Iniettare il mezzo di contrasto iodato attraverso la porta del MEZZO DI CONTRASTO per accertarsi che il catetere abbia isolato correttamente il flusso venoso epatico tra i palloncini. Il palloncino cefalico deve occludere la vena cava inferiore appena sopra la vena epatica più alta (la più vicina all'atrio destro). Al contrario, il palloncino caudale deve occludere la vena cava inferiore appena sotto la vena epatica più bassa (sopra le vene renali), come illustrato nell'immagine radiografica in Figura 27.



Figura 27

Ristabilire il flusso nel circuito di emofiltrazione aprendo i morsetti del circuito e riportando la pompa alla velocità precedente.

AVVERTENZA

Non modificare mai la posizione del catetere a doppio palloncino a meno che entrambi i palloncini siano completamente sgonfi.

- (g) Se il catetere Isofuse® non si trova nella posizione corretta, sgonfiare entrambi i palloncini (partendo da quello caudale) e riposizionarlo mantenendo il flusso nel circuito di emofiltrazione.
- (h) Dopo avere raggiunto una posizione soddisfacente (ovvero quando il segmento isolato risulta ben sigillato), tenere delicatamente l'estremità prossimale del catetere Isofuse® per evitare la migrazione di quest'ultimo verso l'alto nell'atrio destro. Il catetere deve essere tenuto in posizione, verificando che non si sposti, per l'intera durata della procedura (circa 60 minuti).

ATTENZIONE: controllare, mediante guida fluoroscopica, le posizioni dei palloncini del catetere Isofuse® ogni 4–5 minuti durante la somministrazione del farmaco e la filtrazione per accertare il costante isolamento venoso epatico.

MESSA IN LINEA DELLE CARTUCCE DI EMOFILTRAZIONE

PF

AN

17. Messa in linea delle cartucce di emofiltrazione

- (a) Monitorare e controllare continuamente la pressione arteriosa del paziente secondo necessità (vedere la sezione "Controllo della pressione arteriosa").
- (b) Lasciando aperta la linea di bypass, aprire i morsetti sulla cartuccia sinistra (5 e 7) e lasciare che il sangue trasporti la normale soluzione fisiologica eparinata nel circolo ematico del paziente.
- (c) Dopo che la normale soluzione fisiologica eparinata nella cartuccia sinistra e nelle relative linee è stata completamente sostituita dal sangue, attendere circa 30 secondi e aprire i morsetti sulla cartuccia destra (morsetti 6 e 8) tenendo aperta la linea di bypass. Quando la normale soluzione fisiologica eparinata nella cartuccia destra e nelle relative linee è stata completamente sostituita dal sangue, attendere circa 30 secondi e, infine, chiudere la linea di bypass **serrando il morsetto 4**. Sulla parte alta della linea di bypass, in una posizione chiaramente visibile dall'équipe medica, aggiungere un morsetto per cannula riutilizzabile come meccanismo di chiusura ridondante.

AVVERTENZA

Chiudere la linea di bypass prima di procedere all'infusione del farmaco.

PREDISPOSIZIONE DEL SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO E AVVIO DELLA FILTRAZIONE EXTRACORPOREA

RI

DD

18. Somministrazione del farmaco e filtrazione extracorporea

- (a) Quando il circuito di emofiltrazione funziona in modo soddisfacente e il paziente è emodinamicamente stabile, lavare la linea di infusione dell'arteria epatica con soluzione fisiologica normale per evitare di miscelare direttamente l'eparina con l'agente chemioterapico (melfalan cloridrato). Collegare la linea di infusione del farmaco al catetere per infusione dell'arteria epatica (catetere da 5F Chemofuse® o microcatetere), come illustrato nella Figura 28, per completare il circuito di somministrazione del farmaco.
- (b) Dopo avere stabilizzato la pressione sanguigna, eseguire un'arteriografia per valutare la pervietà dell'arteria epatica. Utilizzare il mezzo di contrasto iodato non diluito per controllare un eventuale spasmo dell'arteria epatica mediante TC. Il mezzo di contrasto viene iniettato manualmente mediante la siringa per l'arteriografia. Se si nota uno spasmo dell'arteria epatica, somministrare un'iniezione endoarteriosa di nitroglicerina per alleviarlo. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, lavare sempre la linea di iniezione con soluzione fisiologica normale.

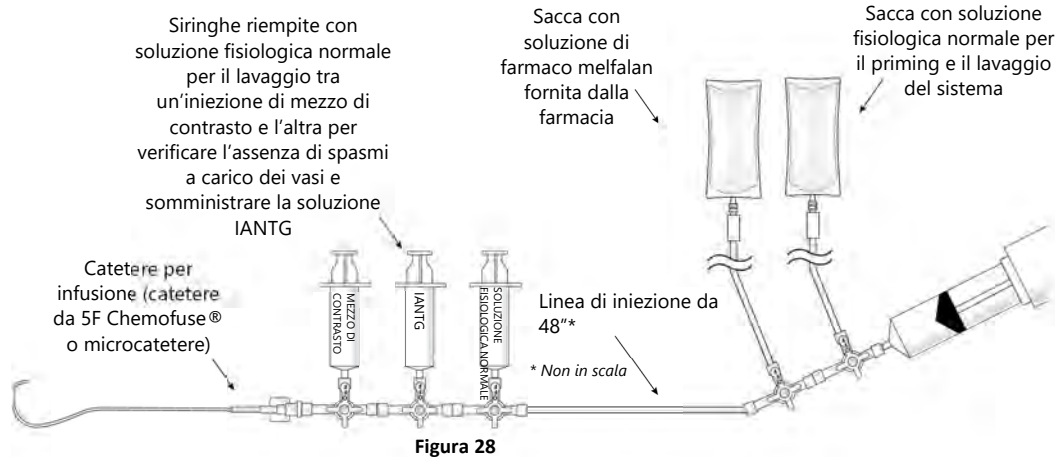


Figura 28

AVVERTENZA

Durante l'infusione del farmaco, valutare la pervietà delle arterie ogni 4–5 minuti mediante somministrazione del mezzo di contrasto. Somministrare nitroglicerina per via endoarteriosa se si osserva uno spasmo dell'arteria. Se quest'ultimo non può essere risolto, interrompere la procedura (vedere, di seguito, la sezione "Terminazione della circolazione extracorporea").

- (c) Iniziare a somministrare l'agente chemioterapico (melfalan cloridrato) attraverso il catetere per infusione (da 5F Chemofuse® o microcatetere) per un periodo di 30 minuti.

AVVERTENZA

Interrompere immediatamente la procedura se si nota perfusione del farmaco al di fuori della regione isolata e non è possibile correggere questo evento. Una volta avviata l'infusione dell'agente chemioterapico (melfalan cloridrato), NON sgonfiare i palloncini, a meno che la somministrazione del farmaco sia stata interrotta e un intero ciclo di "washout" (30 minuti) sia stato completato.

- (d) Una volta somministrata l'intera dose prescritta, continuare la filtrazione extracorporea per altri 30 minuti (periodo di "washout").

TERMINAZIONE DELLA CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA



19. Terminazione della circolazione extracorporea

- Al termine del periodo di "washout" di 30 minuti, sgonfiare completamente il palloncino caudale.
- Infine, sgonfiare completamente il palloncino cefalico.
- Interrompere la filtrazione riducendo la velocità della pompa a 1000 giri/min, chiudendo i morsetti 3 e 9 e, in ultimo, bloccando il flusso spegnendo la pompa.
- È possibile reimmettere nel paziente una parte del sangue presente nel circuito lavando il circuito stesso con normale soluzione fisiologica sterile per agevolare il suddetto ritorno del sangue verso il paziente. Aprire i morsetti 1 e 2 del circuito per utilizzare la normale soluzione fisiologica eparinata dalle sacche usate per il priming del circuito. Non aprire i morsetti della linea di bypass.

RIMOZIONE DEL CATETERE



20. Rimozione del catetere

- (a) Rimuovere il catetere per infusione. La guaina arteriosa da 5F deve essere rimossa solo dopo avere stabilizzato lo stato di coagulazione del paziente.

- Rimuovere il catetere Isofuse® prestando la massima attenzione e sostituirlo con l'otturatore da 18F. Inserire l'otturatore fino in fondo nella guaina in modo che il connettore dell'otturatore sia a contatto con il connettore di quest'ultima. La guaina venosa da 18F deve essere rimossa solo dopo aver stabilizzato lo stato di coagulazione del paziente.
- Chiudere il rubinetto o il morsetto rosso sulla porta laterale della guaina di ritorno venoso da 10F e scollegare la linea di ritorno venoso dalla guaina stessa. La guaina di ritorno venoso da 10F deve essere rimossa solo dopo aver stabilizzato lo stato di coagulazione del paziente.
- Smaltire tutti i componenti in modo appropriato in conformità alle linee guida ospedaliere, locali e nazionali in materia di rifiuti a rischio biologico.

STABILIZZAZIONE DELLO STATO DELLA COAGULAZIONE PER LA RIMOZIONE DELLA GUAINA



21. Stabilizzazione dello stato di coagulazione per la rimozione della guaina

- Somministrare protamina solfato mediante infusione endovenosa lenta in una dose appropriata in base alla quantità di eparina somministrata e al tempo di coagulazione attivata.
- Somministrare 10 unità di crioprecipitato e/o plasma fresco congelato in base ai profili di coagulazione per correggere le alterazioni residue come stabilito dalle linee guida ospedaliere.
- Ripetere il profilo di coagulazione.
- Correggere la coagulopatia residua seguendo le linee guida ospedaliere. Le seguenti raccomandazioni sono fornite a scopo indicativo:

Profilo di coagulazione	Azione
Tempo di protrombina superiore di 2 secondi rispetto al valore normale	Somministrare plasma fresco congelato
Tempo di tromboplastina parziale superiore di 5 secondi rispetto al valore normale	Somministrare protamina

- I livelli plasmatici di albumina e globulina si ristabiliscono dopo la somministrazione di plasma fresco congelato. Se devono essere reintegrati, procedere a un'infusione secondo le linee guida ospedaliere.
- Misurare i livelli ematici delle piastrine per determinare se è necessario il reintegro. In tal caso, effettuare una trasfusione secondo i protocolli dell'ospedale.
- Attenersi alle linee guida ospedaliere per la somministrazione di globuli rossi concentrati per trattare un'eventuale anemia.
- Tutte le guaine possono essere rimosse in sicurezza se la conta piastrinica risulta maggiore di 50.000/mm³ e dopo aver stabilizzato lo stato di coagulazione del paziente. È necessario comprimere i siti di puntura fino a raggiungere un'emostasi adeguata.

- (i) Smettere tutti i componenti in modo appropriato in conformità alle linee guida ospedaliere, locali e nazionali in materia di rifiuti a rischio biologico.
- (j) Monitorare attentamente il paziente fino al completo recupero.

SPECIFICAZIONE DEL BENEFICIO CLINICO

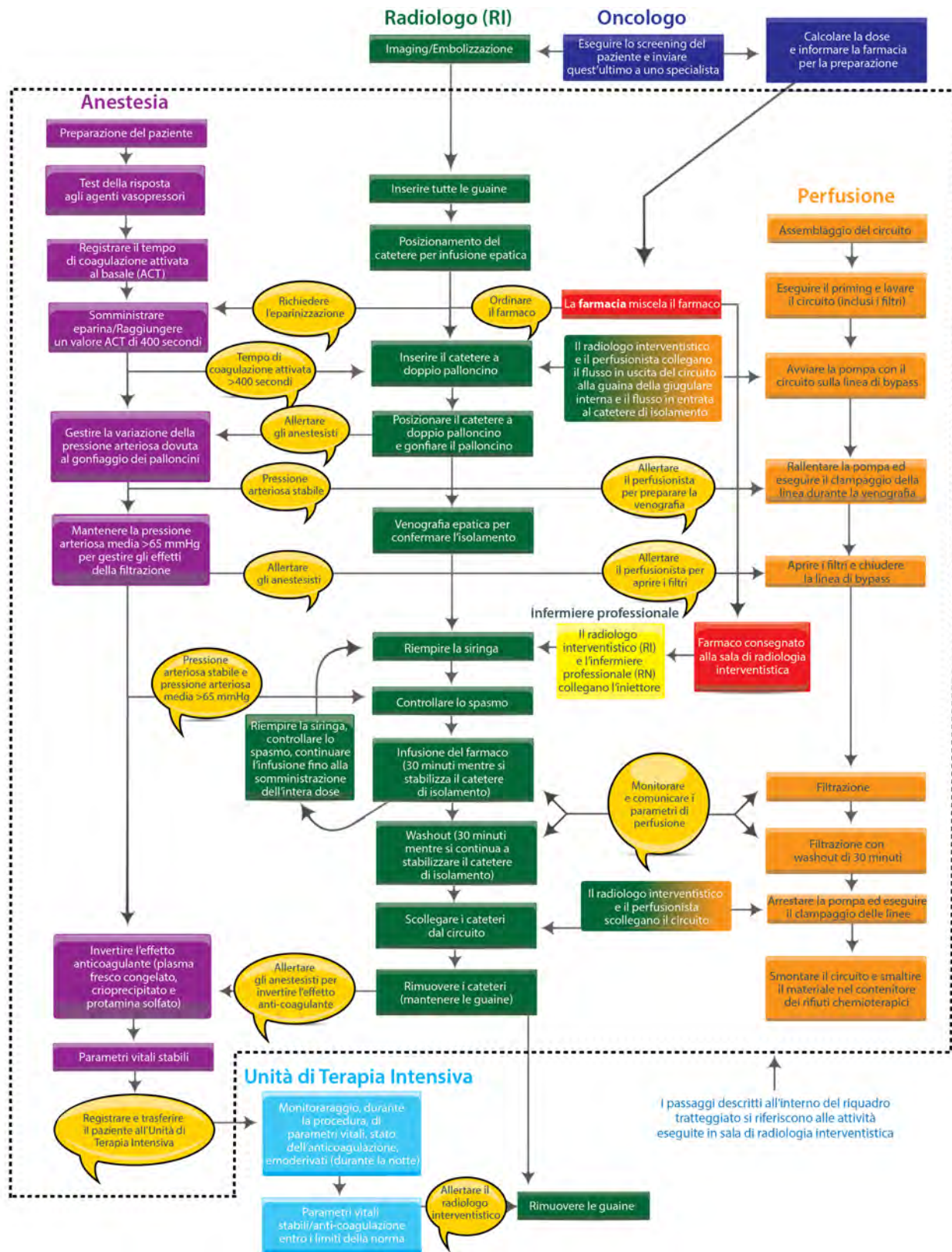
Il dispositivo consente di somministrare un agente chemioterapico ad alte dosi (melfalan cloridrato per iniezione) all'organo malato (fegato), riducendo al minimo le tossicità sistemiche di una dose così elevata. Il trattamento sistemico standard con un agente chemioterapico è vincolato dal fatto che la dose di quest'ultimo è limitata dalla sua tossicità mentre fluisce attraverso la circolazione sistemica. Inoltre, in relazione ai tumori epatici, è necessario che l'agente chemioterapico fluisca attraverso l'intera circolazione sistemica affinché il fegato venga trattato. Questo dispositivo supera entrambi questi problemi agendo direttamente sul fegato e consentendo l'infusione di alte dosi dell'agente chemioterapico specificatamente in tale organo. A seguito dell'uscita del sangue contenente l'agente chemioterapico ad alte dosi dal fegato, i filtri del dispositivo rimuovono la gran parte della sostanza dal sangue prima di reimmettere quest'ultimo nella circolazione sistemica. Di conseguenza, il beneficio clinico per il paziente è rappresentato dalla somministrazione dell'agente chemioterapico ad alte dosi direttamente al fegato malato senza il manifestarsi delle tossicità che normalmente si osserverebbero. Il dispositivo consente, altresì, il trattamento dell'intero tessuto epatico, compreso il trattamento di eventuali microlesioni non rilevate dall'imaging radiologico. Il dispositivo presenta il vantaggio di essere minimamente invasivo. Un ulteriore beneficio è rappresentato dalla possibilità di somministrare il trattamento più volte.

SICUREZZA E PRESTAZIONI CLINICHE

La Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica sarà disponibile nel database europeo sui dispositivi medici (EUDAMED; <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), in cui tale documento è collegato all'UDI-DI di base 0850014023CHEMOSAT-HDSXQ. Fino a quando il suddetto database EUDAMED sarà disponibile, la suddetta Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica verrà fornita su richiesta.

SEGNALAZIONE DEGLI INCIDENTI GRAVI

Gli incidenti gravi che si verificano in relazione al dispositivo devono essere segnalati a Delcath e successivamente all'autorità nazionale competente nel Paese in cui si è verificato l'incidente.



SCHEMA DELLA PROCEDURA - FIGURA 29

GARANZIA LIMITATA

Delcath Systems, Ltd. ("Delcath") garantisce il sistema di somministrazione epatica CHEMOSAT® di Delcath ("Prodotto") contro difetti di materiali e di fabbricazione dal momento della consegna fino alla data di scadenza indicata sul Prodotto. La presente garanzia è valida e applicabile unicamente all'acquirente originale (utente finale) del Prodotto. QUANTO SOPRA ENUNCIATO COSTITUISCE L'UNICA GARANZIA OFFERTA DA DELCATH.

Qualsiasi Prodotto o sua parte che, a giudizio di Delcath, presenti difetti di materiali o fabbricazione durante il periodo di garanzia, sarà sostituito o riparato da Delcath a sua esclusiva discrezione e a sue spese. I rimedi a disposizione dell'acquirente ai sensi di questa garanzia sono limitati alla sostituzione dell'intero Prodotto o dei componenti malfunzionanti dello stesso; il rimedio specifico sarà determinato da Delcath a suo insindacabile e ragionevole giudizio. La richiesta di copertura e sostituzione in garanzia deve essere presentata per iscritto a Delcath entro dieci (10) giorni dalla constatazione del malfunzionamento. Tutti i resi autorizzati dei Prodotti saranno soggetti alle prassi di restituzione dei prodotti stabilite da Delcath.

La presente garanzia perde di validità se il Prodotto viene (a) conservato o manipolato in modo non corretto; (b) modificato, alterato o riparato in qualsiasi modo; (c) riutilizzato, ricondizionato o risterilizzato; (d) usato in modo improprio o negligente; (e) combinato o usato con prodotti di terzi o (f) danneggiato per negligenza, incidente o dolo.

LE GARANZIE DI CUI SOPRA SONO ESCLUSIVE E SOSTITUISCONO QUALSIASI ALTRA GARANZIA, ESPLICITA O IMPLICITA, RELATIVA AI PRODOTTI DA ESSE COPERTI. SALVO QUANTO ESPRESSAMENTE INDICATO IN QUESTA SEDE, DELCATH NON FORNISCE ALCUNA GARANZIA DI ALCUN TIPO, ESPLICITA O IMPLICITA, VERBALE, SCRITTA O DI ALTRA NATURA, PER QUANTO RIGUARDA I PRODOTTI VENDUTI, INCLUSE, SENZA LIMITAZIONI, TUTTE LE GARANZIE IMPLICITE DI COMMERCIALITÀ E IDONEITÀ A UN USO O SCOPO SPECIFICO. A CAUSA DELLE DIFFERENZE BIOLOGICHE NEI PAZIENTI UMANI E POICHÉ DELCATH NON HA ALCUN CONTROLLO SULLE CONDIZIONI NELLE QUALI SONO UTILIZZATI I SUOI PRODOTTI, SULLA DIAGNOSI DEL PAZIENTE, SUL TIPO DI TRATTAMENTO, SULLA PROCEDURA CHIRURGICA, SUL METODO O L'IMPIEGO DEI PRODOTTI O SULLA LORO CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE QUANDO DELCATH NON È PIÙ IN POSSESSO DEGLI STESSI, DELCATH NON FORNISCE ALCUNA GARANZIA NÉ DI EFFETTI POSITIVI NÉ CONTRO EFFETTI NEGATIVI A SEGUITO DELL'UTILIZZO DEI PRODOTTI DELCATH. INOLTRE, DELCATH NON GARANTISCE L'OTTENIBILITÀ DI UN RISULTATO SPECIFICO O DESIDERATO MEDIANTE L'APPLICAZIONE O L'IMPIEGO DEI PRODOTTI DELCATH.

IN NESSUNA CIRCOSTANZA DELCATH SARÀ RESPONSABILE NEI CONFRONTI DELL'ACQUIRENTE O DI TERZI PER DANNI SPECIALI, INDIRETTI, INCIDENTALI, SANZIONATORI, CONSEGUENTI O ESEMPLARI DI QUALSIVOGLIA NATURA, TRA CUI, SENZA LIMITAZIONI, PERDITE COMMERCIALI IMPUTABILI A QUALSIASI CAUSA, INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ COMMERCIALE DI QUALSIASI NATURA, PERDITE PECUNIARIE, PERDITE DI UTILIZZO REALI O PERCEPITE, PERDITE DOVUTE A UN DIFETTO DI PROGETTAZIONE, DI MATERIALI E/O DI REALIZZAZIONE O FABBRICAZIONE E/O AL MANCATO FUNZIONAMENTO DEI PRODOTTI SECONDO LE SPECIFICHE, ANCHE SE DELCATH DOVESSE ESSERE STATA AVVISATA DELLA POSSIBILITÀ DI TALI DANNI.

IL PRODOTTO DELCATH DEVE ESSERE UTILIZZATO DA O SOTTO L'IMMEDIATA E DIRETTA SUPERVISIONE DI UN MEDICO AUTORIZZATO O ALTRO OPERATORE SANITARIO QUALIFICATO CHE SODDISFI I REQUISITI NECESSARI PER UTILIZZARE IL PRODOTTO ED ESEGUIRE LA PROCEDURA. DELCATH DECLINA QUALSIASI RESPONSABILITÀ PER LESIONI, DECESSO O DANNI MATERIALI DERIVANTI DALL'USO DEL PRODOTTO DA PARTE DI QUALSIASI PERSONA CHE NON SODDISFI I REQUISITI NECESSARI SOPRA INDICATI O DALL'USO SCORRETTO, NEGLIGENTE O INCAUTO DEL PRODOTTO O DALL'USO DELLO STESSO PER INDICAZIONI NON APPROVATE O DA QUALSIASI USO NON SPECIFICAMENTE INDICATO NELLE RELATIVE ISTRUZIONI PER L'USO.

	N. Catalogo		Da consumarsi entro
	Non risterilizzare		Numero di lotto
	Dispositivo medico		Conservare in luogo asciutto
	Simbolo non armonizzato che indica il "Contenuto" dei componenti del kit		Non riutilizzare
	Rappresentante autorizzato nella Comunità europea		Contiene o presenta tracce di lattice di gomma naturale
	Tenere al riparo dalla luce solare		Contiene o presenta tracce di ftalato: bis (2-etilesil) ftalato (DEHP)
	Apirogeno		La legge federale statunitense limita la vendita del presente dispositivo ai medici o su prescrizione medica
	Produttore		Consultare le istruzioni per l'uso
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata		Istruzioni per l'uso in formato elettronico
	Sistema a doppia barriera sterile		Sterilizzato con ossido di etilene
	Sistema a barriera singola sterile con imballo protettivo interno		Sterilizzato con vapore o calore secco
	Sistema a barriera singola sterile		Simbolo non armonizzato: GW = filo guida Questo simbolo viene utilizzato per evidenziare le misurazioni della posizione del filo guida.
	Data di produzione		Simbolo non armonizzato: questo simbolo viene utilizzato per evidenziare i casi in cui è contemplato l'impiego di melfalan con il kit
	Identificazione unica del dispositivo		

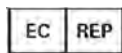
PAGINA LASCIATA INTENZIONALMENTE VUOTA



Delcath Systems, Inc.
566 Queensbury Avenue
Queensbury, NY 12804
Stati Uniti

Servizio clienti

Telefono: +353 91 746200
Fax: +353 91 746208



Importatore

Delcath Systems Limited
Unit 19 Mervue Industrial Estate
Mervue, Galway IRLANDA H91 EP89

CE2797



Confezione
riciclabile

Delcath è un marchio registrato di Delcath Systems, Inc.

CHEMOSAT®, ISO FUSE® e CHEMO FUSE® sono marchi registrati di Delcath Systems, Inc.

© 2023 Delcath Systems, Inc. Tutti i diritti riservati.

Il sistema Bio-Console® 560 Speed Controller di Medtronic è un marchio registrato di Medtronic Inc.