

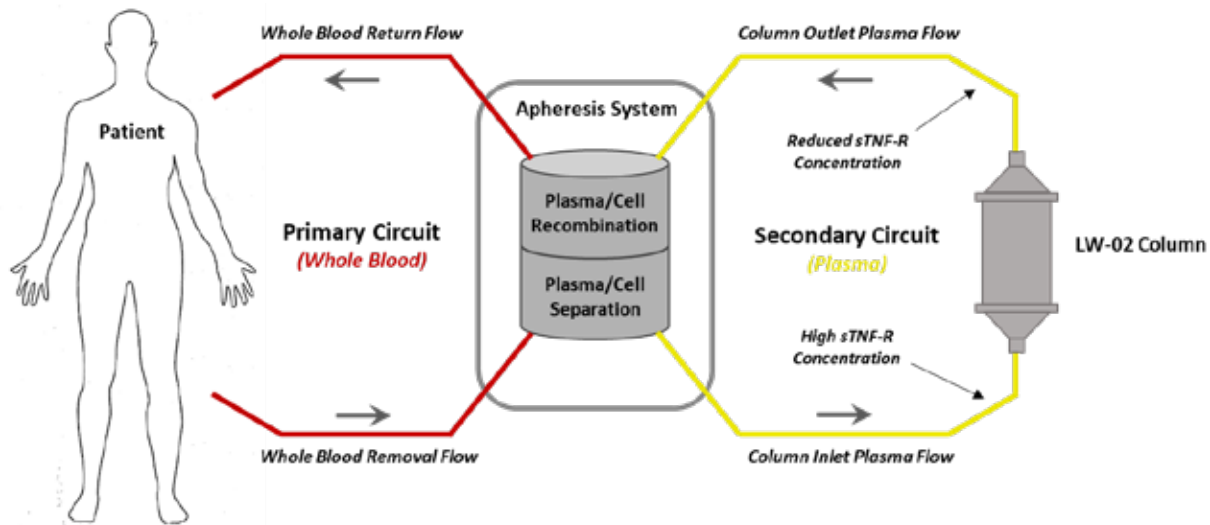
# INSTRUCTIONS FOR USE

## LW-02 COLUMN

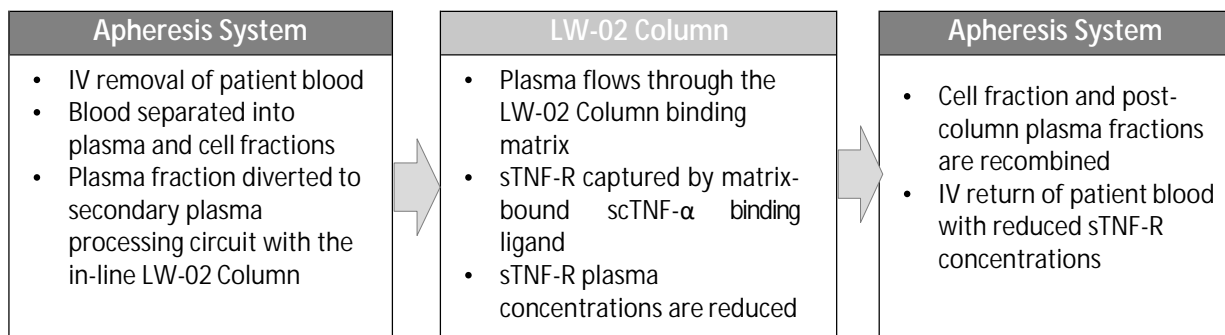
### COLUMN DESCRIPTION

The LW-02 Column is an immunoadsorption affinity column that selectively removes soluble tumor necrosis factor receptors (sTNF-Rs) from human plasma via an extracorporeal apheresis procedure (Immunopheresis®). The column contains a targeted binding matrix to capture soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-R1), soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNF-R2), collectively referred to as soluble tumor necrosis factors (sTNF-Rs), housed within a biocompatible polycarbonate cylinder with Luer-lock fluid ports and endcaps. The binding matrix consists of a proprietary single-chain TNF- $\alpha$  (scTNF- $\alpha$ ) polypeptide binding ligand covalently linked to inert agarose beads. Each column has a nominal internal capacity of 33 mL containing a 15 mL bead bed of the binding matrix and 15 mL of storage buffer (total 30 mL solution).

The LW-02 Column is intended to be used in conjunction with the Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT, Inc.) that uses centrifugal plasma separation techniques that allows for secondary plasma processing and the use of the LW-02 Column in-line within the secondary circuit. The interface between the LW-02 Column and the apheresis system is depicted in Figure 1. An image of the LW-02 Column is provided Figures 2.



**Figure 1 –Interface Between the LW-02 Column and Apheresis System**



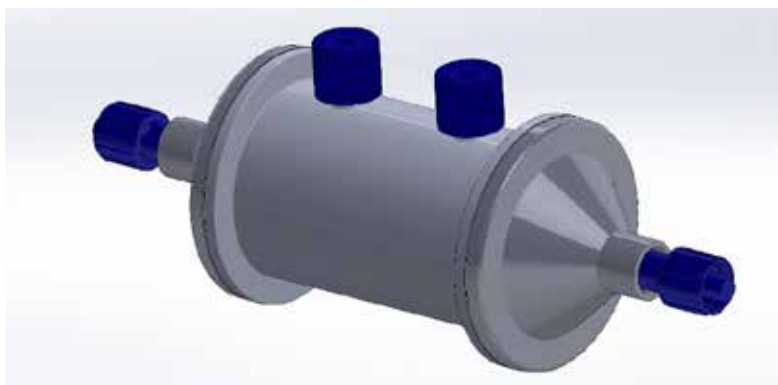


Figure 2 – LW-02 Column

## INTENDED PURPOSE / INDICATIONS FOR USE

The LW-02 Column is indicated for use with the Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT, Inc.) to remove soluble Tumor Necrosis Factor Receptors (sTNF-Rs) 1 and 2 from the plasma of patients ages 18 and older with advanced, refractory, triple-negative breast cancer. However, the clinical efficacy of the LW-02 Column has not yet been demonstrated. Clinical investigations evaluating the clinical efficacy of the LW-02 Column for this indication are ongoing.

## CONTRAINDICATIONS

Use of the LW-02 Column is contraindicated in patients (that):

- Where extracorporeal circulation therapy is contraindicated. For example, in patients with: severe cardiac insufficiency (New York Heart Association cardiac disease Class III/IV), within 3 months of an acute myocardial infarction, unstable arrhythmias or unstable angina, acute seizure disorder or uncontrolled hypotension or hypertension.
- Currently are receiving angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor medications, as extracorporeal blood procedures could cause a potentially life-threatening risk.
- Cannot tolerate therapeutic apheresis procedures or have demonstrated a hypersensitivity associated with either the LW-02 Column or therapeutic apheresis
- Lack adequate vascular access to properly perform apheresis procedures.
- Become pregnant, are pregnant, or are currently breastfeeding.

## WARNINGS

Refer to the Spectra Optia® Apheresis System Operator's Manual for apheresis related cautions for use.

- The LW-02 Column only should be used according to these **Instructions for Use** and under the care and supervision of a physician or other healthcare provider.
- The LW-02 Column is provided sterile. Do not use the LW-02 Column if the packaging is damaged or the pouch seal is broken as the sterility of the column may have been compromised.
- The LW-02 Column is intended to be single-use. Do not reuse or resterilize the column. Reusing the column may pose a serious health risk to the patient and may lead to systemic infection or other complications.
- The LW-02 Column requires priming and flushing prior to use and may be flushed (per physician discretion) at the end of the apheresis procedure to return residual plasma left in the column to the

patient – see **USE AND MAINTENANCE OF THE COLUMN** and see **COLUMN PREPARATION PROCEDURE (PRIMING AND FLUSHING)**.

- Extracorporeal anticoagulation of the apheresis circuit is required in accordance with the apheresis system manufacturer’s operating instructions.
- The LW-02 Column is to be used in conjunction with extracorporeal apheresis systems that use centrifugal plasma separation techniques that allow for secondary plasma processing and the use of the LW-02 Column in-line within the secondary circuit.
- Patients must have adequate vascular access that permits blood flow in excess of 50 mL per minute.
- Vital signs should be monitored; if any clinically meaningful changes are observed, halt treatment and/or provide appropriate supportive care based on physician input.
- Discontinue the procedure in the event of failure or malfunction of the LW-02 Column or apheresis system.
- Should an adverse reaction occur that requires termination of the treatment with the LW-02 Column, treatment should not resume until the physician deems it permissible to do so.
- LW-02 Column Immunopheresis is administered intermittently with an average treatment lasting approximately 3 hours in duration. A single treatment should not exceed 6 hours and the total lifetime contact should not exceed more than 720 hours. Use beyond this timeframe may increase the potential risk of genotoxicity.
  - For example, with an average treatment duration of 3 hours per procedure, a patient that receives 3 treatments per week (resulting in 156 procedures over 1 year) would have a cumulative exposure to scTNF- $\alpha$  of 468 hours over the course of one year (below the recommended maximum 720-hour contact time)."

## **PRECAUTIONS**

- The safe and effective use of the LW-02 Column requires that the user carefully follows both these Instructions for Use and the operating instructions provided by the manufacturer of the apheresis system. Contact Immunicom, Inc., at [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) for further guidance regarding issues with configuration parameters specified herein or with the LW-02 Column.
- Aseptic technique should be followed at all times to ensure patient safety and product quality are maintained.
- Before starting treatment with the LW-02 Column, inspect all intravenous (IV), blood and plasma processing lines to ensure they are not obstructed. Monitor the LW-02 Column and the tubing sets of the primary and secondary circuits for leaks during priming and flushing of the LW-02 Column, and during the entirety of the procedure.
- If Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, Solution A (ACD-A) is used as the anticoagulant, proper calcium supplementation is mandatory; ionized calcium levels should be monitored as appropriate, and patients who present signs and symptoms of hypo- or hypercalcemia should be appropriately treated.
- The LW-02 Column apheresis procedure should not be started if the patient exhibits evidence of hypo- or hypercalcemia. Hypo- or hypercalcemia should be corrected prior to initiation of the procedure.
- The LW-02 Column should be used with caution in patients who have underlying or pre-existing conditions that may be exacerbated by the treatment such as:
  - Disorders wherein acute fluid shifts may precipitate congestive heart failure
  - Impaired renal function where expansion or reduction of plasma volume could be harmful

- Clinically significant hypotension or borderline hypotension where a further fall in blood pressure could be harmful
  - Significant vascular disease where a fall in blood pressure could lead to significant post-obstructive physiologic abnormalities
  - Confirmed or suspected intracranial disease where fluid shifts or pressure changes could exacerbate the underlying central nervous system problem
  - Severe anemia (hematocrit < 27%, hemoglobin < 9 g/dL)
  - Systemic infection
  - Pre-existing abnormalities of the coagulation system or a recent history of thrombotic or thromboembolic events that may increase the risk of extracorporeal system clotting or triggering thrombotic or thromboembolic events.
- Based on current clinical safety data, treatment with LW-02 Column should not process more than 2 plasma volumes in one procedure and treatment should be performed no more than three (3) times per week with single treatment not exceeding 6 hours in duration.

## POTENTIAL ADVERSE EFFECTS

Most adverse events reported with apheresis procedures with the LW-02 Column include those associated with any procedure involving extracorporeal blood circulation, plasma processing, or requiring central vascular access. Such procedures carry inherent risks such as infection, blood loss from equipment or tubing leaks, bleeding as a result of improper use of anticoagulants, damage to red blood cells and platelets from the plasma separation centrifugation process, and fluid balance mismanagement leading to hypertension or hypotension.

Potential adverse effects that might be considered anticipated with therapeutic apheresis procedures but unrelated to treatment with the LW-02 Column include:

- |  |                                   |                                    |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| · Air embolism                               | · Fatigue                         | · Light-headedness                 |
| · Allergic reaction                          | · Fever                           | · Muscle twitching or cramping     |
| · Anemia                                     | · Fluid Imbalance                 | · Nausea and vomiting              |
| · Angina/chest pain                          | · Flushing/blotching              | · Pruritis/itching                 |
| · Anxiety                                    | · Headache                        | · Shortness of breath              |
| · Chills                                     | · Hematoma                        | · Syncope/fainting                 |
| · Coagulopathy                               | · Hemolysis                       | · Thrombocytopenia                 |
| · Device Failure                             | · Hyperkalemia                    | · Thrombosis in patient and device |
| · Diaphoresis                                | · Hyper- or hypocalcemia          | · Urticaria                        |
| · Digit and/or facial paresthesia            | · Hyper- or hypotension           | · Vasovagal reaction               |
| · Discomfort/pain at injection/catheter site | · Hyperventilation                |                                    |
| · Electrical Shock Hazard                    | · Hypogammaglobulinemia           |                                    |
|  | · Hypomagnesemia                  |                                    |
|  | · Inadequate Separation of Fluids |                                    |
|  | · Infection                       |                                    |

Therapeutic apheresis, including the use of extracorporeal columns, have the potential to remove non-target blood constituents and substances (e.g., immunoglobulins, drugs, electrolytes, coagulation factors,

etc.) via nonspecific adsorption or as part of the general apheresis procedure. While the LW-02 Column is designed to be highly specific and selective in binding sTNF-Rs to limit the risk of removing non-target blood constituents and substances, there is potential for unintentional removal of other blood constituents and substances. The long-term effects of such removal have not been fully evaluated. To date, there is no evidence of off-target binding, complement activation, or cytokine release syndrome observed in clinical investigations.

## ADVERSE EVENTS

Although the LW-02 Column is currently indicated for use in advanced, refractory TNBC, Immunicom, Inc. is conducting additional clinical trials for the same column in other cancer types (non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma). Adverse event data presented below includes data generated from all ongoing clinical trials, including TNBC. Most of the adverse events observed with the LW-02 Column are common for patients undergoing extracorporeal therapy. Based on accumulated clinical evidence, there is no indication that the LW-02 Column affects the frequency or intensity of these side effects. Additionally, tubing connections require handling increasing the risk of contamination and potential for infection. Further hypersensitivity (and allergic) reactions are possible given that patients are exposed to additional biomaterials.

Data generated from three clinical trials (over 1600 treatments) show treatment with the device across multiple cancers has a consistent and well-tolerated safety profile. In the course of the trials, where LW-02 Column therapy was used alone or in combination with chemotherapy or immunotherapy, there have been 777 treatment emergent adverse events (AEs). The top 10 most frequently reported AEs observed include: anemia (15.6%), neutropenia (5.7%), vomiting (4.1%), thrombocytopenia (4.0%), fatigue (3.6%), chills (3.5%), hypokalemia (3.0%), activated partial thromboplastin time prolongation (2.0%), dyspnoea (2.0%), and hypercalcemia (2.0%). Of the 777 observed AEs, there were 49 (6.3%) were deemed to have a possible, probable or causal relationship to treatment with the LW-02 Column. Of these events, anemia, chills, hypokalemia, pyrexia, and hypocalcemia were the top 5 accounting for 32 of the 49 events (65%). Other events were reported in 2 or fewer cases.

Further, 99 of the 777 AEs also met the criteria to be categorized as serious adverse events (SAEs). Five (5) SAEs - anemia, pleural effusion, dyspnoea, pneumonia and device-related infections accounted for 51 of 99 events (52%). Other SAEs were reported 2 or fewer times and included back pain, diarrhea, fatigue (secondary to anemia), and pancytopenia. Of the 99 SAEs, only 10 (~10%) were deemed to be related to treatment with the LW-02 Column with 4 cases of anemia and one case each of gastric erosive ulcer, COPD exacerbation, pleural effusion, fatigue (secondary to anemia) dyspnoea (associated with respiratory failure) and deep vein thrombosis.

Changes in hematologic parameters (and blood chemistry) are risks with apheresis. Hematological changes, including anemia, neutropenia, and thrombocytopenia also may be causally related to the underlying malignancy and/or to the known toxicity profiles of chemotherapeutic medications. Further, treatment with the LW-02 Column may potentiate the hematologic toxicity of chemotherapeutic medications (e.g., paclitaxel, carboplatin, gemcitabine, irinotecan, etc.), however, this additive effect has not been established.

Treatment with the LW-02 Column appears to be safe and well tolerated and is not known to pose a significant risk for device-related (S)AEs, the possibility of such events, including the possibility of death resulting from treatment with the column cannot be completely eliminated.

The LW-02 Column is being studied when used as monotherapy and in combination with chemo and immunotherapy but has not yet been evaluated in combination with other anticancer treatment

modalities. Additionally, treatment with the LW-02 Column may cause unknown side effects that may be indistinguishable from side effects caused by chemo or immunotherapy or other medications that also affect the immune system.

## INSTRUCTIONS FOR OPERATION

The LW-02 Column is used in conjunction with the Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT, Inc.). The LW-02 column must be connected to the secondary plasma circuit.

### 1. USE AND MAINTENANCE OF THE COLUMN

The LW-02 Column should be handled with care. Do not use if the sterile packaging is damaged or any caps appear loose or disconnected. Always use aseptic technique when handling the LW-02 Column and when making all tubing connections.

Store the LW-02 Column refrigerated in the range of 2-8 °C (but do not freeze the suspension). Prior to using the column, remove it from cold storage and allow it to reach ambient (room) temperature.

Before connecting the LW-02 Column to the Spectra Optia® Apheresis System's tubing set, invert the column gently several times to enable uniform resuspension of the bead bed within the column. Prime and flush the column prior to use - see **COLUMN PREPARATION PROCEDURE (PRIMING AND FLUSHING)**.

Protect the column from sources of heat and radiation.

The LW-02 Column is a single-use device. Do not resterilize or reuse it.

### 2. SUPPLIES REQUIRED

**Table 1: Materials and Purpose\***

QTY	Material	Purpose
Included:		
1	LW-02 Column	Removal of sTNF-Rs from plasma
Not Included, but required:		
1	Column mounting bracket	Secures the LW-02 Column in the upright position to the apheresis system during the procedure.
2	Waste bag capable of holding at least 1 L of fluid in total	Collects saline used for rinsing/priming the LW-02 Column, that is not intended to be infused into the patient as well as collects the post-treatment rinse. The bag to be disposed of as biohazard waste.
1 L	Normal saline (0.9%) at ambient temperature	Pre-treatment priming (1 L), post-treatment rinse (200 mL), if needed.
1	Stopcock	To control LW-02 Column outlet flow from the waste bag during flushing to the return plasma line during treatment.

*\*Additional materials will be required to properly setup the apheresis system, please refer to the recommendations provided in the manufacturer's operating instructions for the specific apheresis system being used.*

### 3. ANTI-COAGULATION CONSIDERATIONS

The apheresis process involves mechanical separation of plasma and cellular fractions from whole blood. Proper anticoagulation of the apheresis system's extracorporeal circuit ensures that the flow of blood through the circuit is adequate during the procedure and that clotting does not occur in the extracorporeal circuit. The user should follow the anti-coagulation recommendations provided in the manufacturer's operating instructions for the specific apheresis system being used to ensure that an appropriate anticoagulation method is utilized during the procedure. Use of ACD-A anticoagulant solution generally is preferred over other anticoagulants. If ACD-A is used, ionized calcium levels should be monitored, and patients who present signs and symptoms of hypo- and/or hypercalcemia should be appropriately treated. Adequate prophylactic supplementation with calcium (IV or oral) should be provided to the patient either prior to and/or during the procedure.

The attending physician is responsible for prescribing the anticoagulant used, and all personnel involved in performing apheresis procedures should be familiar with the anticoagulant manufacturer's product insert before use.

### 4. COLUMN PREPARATION PROCEDURE (PRIMING AND FLUSHING)

1. Remove the column from cold storage and allow it to come to room temperature prior to use.
2. Inspect and verify that the packaging is intact and that the LW-02 Column is not damaged or leaking. Do not use if the package is damaged or any caps appear loose or disconnected.
3. Prepare the apheresis system to perform a saline prime in accordance with the manufacturer's operating instructions. If prompted, use the parameters defined in Table 2 to configure the apheresis system.
4. Open the plastic pouch containing the LW-02 Column by peeling apart the 2 membranes at the easy-open end.
5. Verify that the two side port caps (located on the side of the column) are securely attached to the column. DO NOT REMOVE the side port caps.
6. The binding matrix bead bed may have separated or settled during storage. Mix the contents of the LW-02 Column by gently inverting it several times, until the binding matrix is homogeneously resuspended in the storage buffer.
7. Using aseptic technique, remove one blue Luer end cap, connect it to the inlet Luer tube line. Invert the device (to ensure flow is from bottom to top) and remove the other blue Luer end cap, connect the stopcock, and connect it to the outlet Luer tubing. The LW-02 Column is bidirectional allowing either end to be used as the plasma fluid inlet.
8. Firmly secure the LW-02 Column to the apheresis system in a vertical orientation (NOT horizontal), ensuring flow is from bottom to top.
9. Save the blue Luer end caps from the column inlet and outlet ports.
10. Connect the LW-02 Column in line with the secondary plasma circuit of the apheresis system in accordance with the manufacturer's operating instructions. However, as standard practice, ***ensure that the plasma will enter the bottom of the column and exit through the top of the column*** (i.e., fluid flowing through the LW- 02 Column always should be directed upward).
11. Prime and flush the LW-02 Column with 1 L of 0.9% normal saline. Ensure that the LW-02 Column and plasma circuit tubing remain free of leaks. Visually verify that all air has been purged from the column and all tubing in the plasma circuit.

### 5. PROCEDURE

1. Prepare the Spectra Optia® Apheresis System in accordance with the manufacturer's operating instructions. Use the parameters defined in **Table 2** to configure LW-02 Column procedure-specific operating parameters.
2. Assure the patient's catheter(s) is/(are) properly connected to the inlet and outlet lines of the apheresis system.
3. Initiate the procedure.
4. Adjust flow rates as needed depending on patient tolerance and the parameters specified in Table 2. Manage anticoagulation (including calcium supplementation if utilized), as prescribed and in accordance with apheresis system operating instructions. The plasma flow rate should not exceed 50 mL/min.
5. Monitor the procedure and observe the patient's general condition, including periodically measuring vital signs according to your institution's standard operating procedure (SOP).
6. At the end of the procedure, follow the apheresis systems instructions and/or physician orders to return the remaining plasma and cellular components to the patient, including the option to rinse the column with 200 mL of 0.9% saline.
7. When the procedure is complete, follow the apheresis system instructions to end the procedure and disconnect the tubing from the patient.

**Table 2: Procedure-Specific Operating Parameters**

Parameter	Description	Value	
Plasma volumes treated	Primary run target. Number of the patient's volumes of plasma to be treated.	2.0	Plasma Volumes
Prime divert volume	Volume of the LW-02 Column, which is also the volume of plasma used to displace the fluid used to prime the LW-02 Column.	25	mL
Plasma pressure alarm limit (Notification)	Limit at which the operator is notified of increasing pressure in the plasma line.	200	mmHg
Plasma pressure alarm limit (Maximum)	Limit at which a plasma line pressure alarm occurs.	250	mmHg
Plasma flow rate limit (Maximum)	Optimal plasma flow rate range is 40-50 mL/min.	50	mL/min
Priming and flushing flow rate	Flow rate of normal saline to flush the column	≤ 100	mL/min

























## 6. POST-TREATMENT PROCEDURE

1. When the procedure is complete, follow the apheresis system's instructions to end the procedure and disconnect the patient.
2. Place the LW-02 Column in a biohazard waste bag and discard the column in accordance with the institution's blood products and biohazard waste disposal standard operating procedures (SOPs).

## 7. PATIENT MONITORING

Monitor the patient's vital signs prior, during, and post procedure for approximately 60 minute or per the institutions standard operating procedure (SOP) and physician orders.

## ISO SYMBOLS ON PRODUCT LABELING

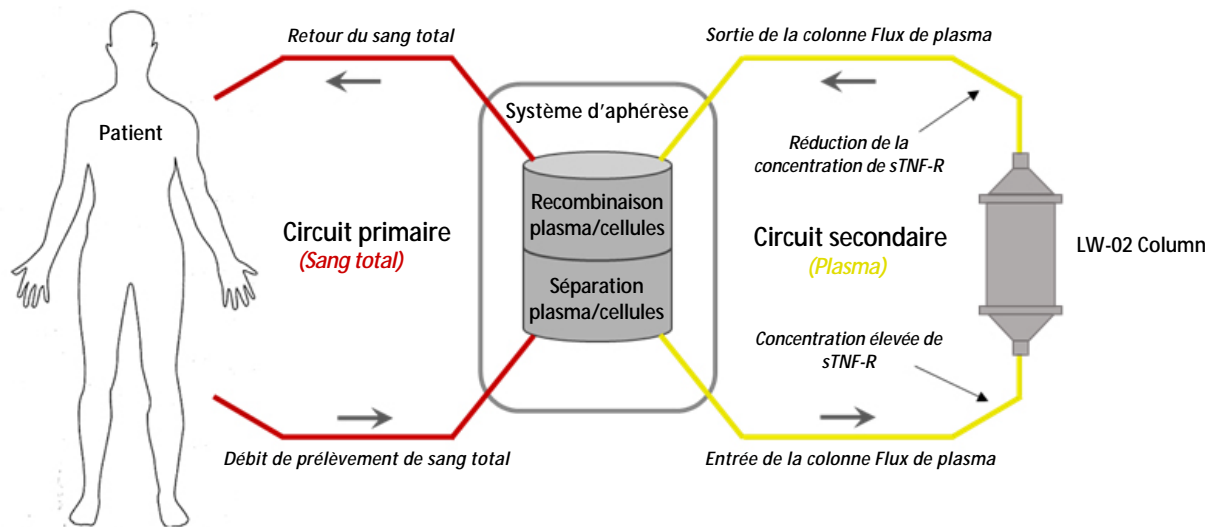
	Manufacturer		Do not resterilize
	Authorized representative		Do not use if the product sterile barrier system or its packaging is compromised
	Date of manufacture		Fragile, handle with care
	Use-by date		Protect from heat and radioactive sources
	Batch code		Temperature limit
	Serial number		Do not reuse
	Non-pyrogenic		Consult Instructions for Use
	Sterilized with irradiation		Caution
	Liquid filter with pore size		Importer
	Single sterile barrier system		Manufacturer's catalogue number
	Medical device		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Poland
			

## MODE D'EMPLOI LW-02 COLUMN

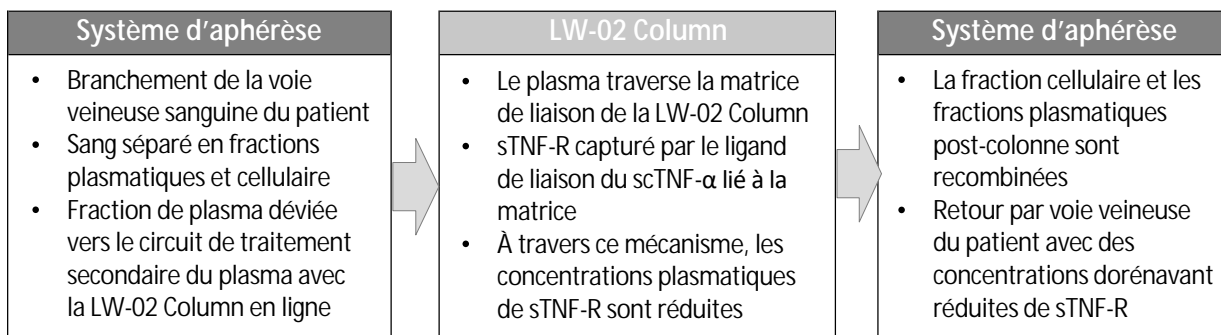
### DESCRIPTION DE LA COLONNE

La « LW-02 Column » ou la Colonne LW-02 est une colonne d'affinité d'immunoabsorption qui élimine sélectivement les récepteurs de facteur de nécrose tumorale (sTNF-R) du plasma humain par un mécanisme d'aphérèse extracorporelle (Immunopheresis®). La colonne contient une matrice de liaison ciblée pour capturer les récepteurs 1 solubles (sTNF-R1), et les récepteurs 2 solubles des facteurs de nécrose tumorale (sTNF-R2), identifiés collectivement comme facteurs solubles de nécrose tumorale (sTNF-Rs), et logés dans un cylindre en polycarbonate biocompatible avec des canules et des embouts Luer-lock. La matrice de liaison est constituée d'une liaison de ligands polypeptidiques propriétaires du TNF  $\alpha$  à chaîne unique (scTNF- $\alpha$ ) lié de manière covalente à des billes d'agarose inertes. Chaque colonne a une capacité interne nominale de 33 ml contenant une matrice de liaison composée d'un lit de billes de 15 ml et ml de tampon de stockage de 15 ml soit une solution totale de 30 ml.

La LW-02 Column est destinée à être combinée au système d'aphérèse Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.), mais non exclusivement, qui utilise des techniques de séparation du plasma par centrifugation permettant un traitement secondaire du plasma et l'utilisation de la LW-02 Column en ligne dans le circuit secondaire. L'interface entre la LW-02 Column et le système d'aphérèse est représentée par la figure 1. La figure 2 illustre la LW-02 Column.



**Figure 1 - Interface entre la LW-02 Column et le système d'aphérèse**



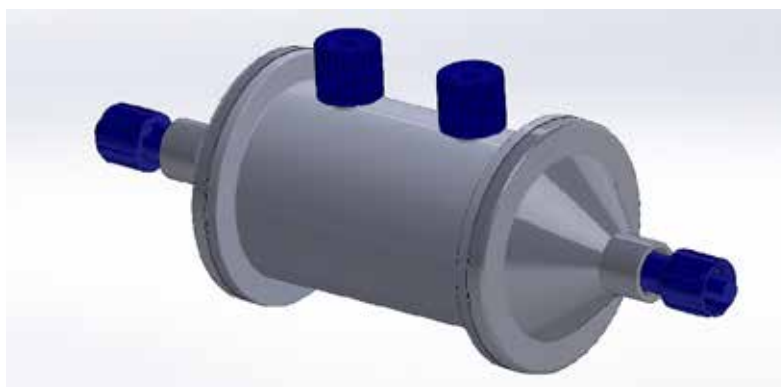


Figure 2 - LW-02 Column

## OBJECTIF VISÉ / INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Il est recommandé d'utiliser la LW-02 Column avec le système d'aphérèse Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) pour éliminer les récepteurs solubles du facteur de nécrose tumorale (sTNF-R) 1 et 2 du plasma, des patientes âgées de 18 ans et plus, atteintes d'un cancer du sein triple négatif avancé et réfractaire. Cependant, l'efficacité clinique de la LW-02 Column n'a pas encore été démontrée. Les investigations cliniques visant à évaluer son efficacité clinique, pour cette indication, sont en cours.

## CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de la LW-02 Column est contre-indiquée chez les patientes qui :

- Présentent une contre-indication à la thérapie par circulation extracorporelle. Exemple : une insuffisance cardiaque sévère (cardiopathie de classe III/IV de la New York Heart Association) dans les 3 mois suivant un infarctus du myocarde aigu, des arythmies instables ou un angor instable, un trouble convulsif aigu, une hypotension ou une hypertension non contrôlées.
- Sont actuellement sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les procédures sanguines extracorporelles pouvant entraîner un risque de décès.
- Ne peuvent tolérer les procédures d'aphérèse thérapeutique ou ont démontré une hypersensibilité associée soit à la LW-02 Column, soit à l'aphérèse thérapeutique.
- N'ont pas un accès vasculaire adéquat pour effectuer correctement les procédures d'aphérèse.
- Sont au début ou en cours de grossesse ou d'allaitement.

## AVERTISSEMENTS

Se reporter à la notice d'utilisation du système d'aphérèse Spectra Optia® pour connaître les précautions d'utilisation liées à l'aphérèse.

- La LW-02 Column ne doit être utilisée que conformément à ce **mode d'emploi** et sous l'égide et la surveillance d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé.
- La LW-02 Column est fournie stérile. Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé ou si le sceau du sachet est brisé, la stérilité de la colonne pouvant être compromise.
- La LW-02 Column est conçue pour être à usage unique. Ne pas réutiliser ou restériliser la colonne. La réutilisation de la colonne peut gravement nuire à la santé du patient et entraîner un risque d'infection systémique ou d'autres complications.
- La LW-02 Column doit être amorcée et rincée avant d'être utilisée, et peut être rincée (à la discrétion du médecin) à la fin de la procédure d'aphérèse pour restituer au patient le plasma résiduel resté dans la colonne - voir **UTILISATION ET ENTRETIEN DE LA COLONNE** et voir **PROCÉDURE DE**

## PRÉPARATION DE LA COLONNE (AMORÇAGE ET RINÇAGE).

- Une anticoagulation extracorporelle du circuit d'aphérèse est nécessaire conformément au mode d'emploi du fabricant du système d'aphérèse.
- La LW-02 Column doit être utilisée en combinaison avec les systèmes d'aphérèse extracorporelle qui utilisent des techniques de séparation du plasma par centrifugation permettant un traitement secondaire du plasma et l'utilisation de la LW-02 Column en ligne dans le circuit secondaire.
- Les patientes doivent avoir un accès vasculaire adéquat permettant un débit sanguin supérieur à 50 ml par minute.
- Les paramètres vitaux doivent être surveillés : si des changements cliniquement significatifs sont observés, il convient d'interrompre le traitement et/ou de fournir des soins de soutien appropriés selon les recommandations du médecin.
- Interrompre la procédure en cas de panne ou de dysfonctionnement de la LW-02 Column ou du système d'aphérèse.
- En cas d'effet indésirable nécessitant l'arrêt du traitement par la LW-02 Column, le traitement ne doit pas être repris sans l'accord préalable du médecin.
- LW-02 Column Immunopheresis est administrée par intermittence avec un épisode de traitement d'une durée moyenne d'environ 3 heures. Un seul épisode de traitement ne doit pas dépasser 6 heures et la durée totale d'exposition ne doit pas dépasser 720 heures au total. Une utilisation au-delà de cette période peut augmenter le risque de génotoxicité.
  - Par exemple, pour une durée de traitement moyenne de 3 heures par épisode, un patient qui reçoit 3 traitements par semaine (soit 156 épisodes de traitement par an), il aurait une exposition cumulée au scTNF- $\alpha$  de 468 heures par an (soit, en dessous de la durée de contact maximale recommandée de 720 heures).

## PRÉCAUTIONS

- Afin de garantir une utilisation sûre et efficace de la LW-02 Column, l'utilisateur doit suivre attentivement le présent mode d'emploi et les instructions d'utilisation fournies par le fabricant du système d'aphérèse. Contacter Immunicom, Inc. à l'adresse e-mail [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) pour être accompagné dans la configuration des paramètres spécifiés dans le présent document ou en cas de dysfonctionnement de la LW-02 Column.
- Des mesures d'asepsie appropriées doivent être appliquées en permanence pour garantir la sécurité de la patiente et la qualité du produit.
- Avant de commencer le traitement avec la LW-02 Column, inspecter toutes les voies intraveineuses (IV), de sang et de plasma afin de s'assurer qu'elles ne sont pas obstruées. Surveiller l'étanchéité de la LW-02 Column et des tubulures des circuits primaire et secondaire pendant l'amorçage et le rinçage de la colonne tout au long de la procédure.
- Si la solution de citrate dextrose anticoagulant, solution A (ACD-A) est utilisée comme anticoagulant, une supplémentation adaptée en calcium est obligatoire, sous contrôle d'un médecin : les taux de calcium ionisé doivent être surveillés et les patientes présentant des signes et des symptômes d'hypo- ou d'hypercalcémie doivent être prises en charge.
- La procédure d'aphérèse de la LW-02 Column ne doit pas être démarrée si la patiente présente des signes d'hypo- ou d'hypercalcémie. L'hypo- ou l'hypercalcémie doit être corrigée avant le début de la procédure.
- La LW-02 Column doit être utilisée avec précaution chez les patientes souffrant d'affections sous-jacentes ou préexistantes susceptibles d'être exacerbées par le traitement, par exemple :
  - Troubles dans lesquels des déplacements importants de fluides pourraient précipiter une insuffisance cardiaque congestive
  - Fonction rénale altérée dans laquelle l'expansion ou la réduction du volume plasmatique pourrait

- avoir des conséquences délétères
- Hypotension cliniquement significative ou hypotension artérielle limite dont une baisse supplémentaire pourrait être nocive
- Maladie vasculaire importante associée à une baisse de la pression artérielle pouvant entraîner des anomalies physiologiques post-obstruction importantes
- Maladie intracrânienne confirmée ou suspectée où les déplacements de fluides ou les changements de pression pourraient exacerber le problème sous-jacent du système nerveux central
- Anémie sévère (hématocrite < 27 %, hémoglobine < 9 g/dl)
- Infection systémique
- Anomalies préexistantes du système de coagulation ou antécédents récents d'événements thrombotiques ou thromboemboliques pouvant augmenter le risque de coagulation du système extracorporel ou déclencher des événements thrombotiques ou thromboemboliques.
- Selon les données de sécurité clinique actuelles, le traitement avec la LW-02 Column ne doit pas dépasser 2 volumes de plasma par épisode, ni être administré plus de trois (3) fois par semaine, la durée d'un seul épisode de traitement ne doit pas dépasser 6 heures.

## EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

La plupart des événements indésirables rapportés avec les procédures d'aphérèse réalisées avec la LW-02 Column incluent ceux qui sont associés à toute procédure impliquant une circulation sanguine extracorporelle, un traitement du plasma ou nécessitant un accès vasculaire central. Ces procédures comportent des risques inhérents tels qu'une infection, la perte de sang due à une fuite de l'équipement ou des tubulures, des hémorragies résultant d'une utilisation incorrecte des anticoagulants, des globules rouges et des plaquettes endommagés par le processus de centrifugation pour la séparation du plasma ou une mauvaise gestion de l'équilibre hydrique à l'origine d'hyper- ou d'hypotension.

Les effets indésirables éventuels qui pourraient être attendus lors des procédures d'aphérèse thérapeutique, mais qui ne sont pas liés au traitement avec la LW-02 Column, comprennent :

- |   |  |  |
|---|--|--|
| · Anémie                                    | · Hématome   | · Étourdissement                           |
| · Angine de poitrine/<br>douleur thoracique | · Hémolyse   | · Risque de choc électrique                |
| · Anxiété                                   | · Hyperkaliémie  | · Réaction allergique                      |
| · Bouffées vasomotrices/<br>rougeurs        | · Hyper- ou hypocalcémie                               | · Réaction vasovagale                      |
| · Coagulopathie                             | · Hyper- ou hypotension                                | · Séparation inadéquate<br>des fluides     |
| · Céphalées                                 | · Hyperventilation                                     | · Syncope/évanouissement                   |
| · Contractions ou crampes<br>musculaires    | · Hypogammaglobulinémie                                | · Thrombose du patient et<br>du dispositif |
| · Diaphorèse                                | · Hypomagnésémie                                       | · Thrombopénie                             |
| · Déséquilibre hydrique                     | · Inconfort/douleur au site<br>d'injection/du cathéter | · Urticaire                                |
| · Embolie gazeuse                           | · Infection  |  |
| · Essoufflement                             | · Nausées et vomissements                              |  |
| · Étourdissement                            | · Panne du dispositif                                  |  |
| · Fatigue                                   | · Paresthésie digitale et/ou<br>faciale                |  |
| · Fièvre                                    | · Prurit/démangeaisons                                 |  |
| · Frissons                                  |  |  |

L'aphérèse thérapeutique, y compris l'utilisation de colonnes extracorporelles, permet d'éliminer des substances et des constituants sanguins non ciblés (par exemple, des immunoglobulines, des médicaments, des électrolytes, des facteurs de coagulation, etc.) par adsorption non spécifique ou dans le cadre de la procédure générale d'aphérèse. Bien que la LW-02 Column soit conçue pour être hautement spécifique et sélective dans la fixation des sTNF-R afin de limiter le risque d'élimination des substances et constituants sanguins non ciblés, il existe une éventualité d'élimination involontaire d'autres substances et constituants sanguins. Les effets à long terme de cette élimination n'ont pas été entièrement évalués. À ce jour, aucune preuve de liaison hors cible, d'activation du complément ou de syndrome de libération de cytokines n'a été observée dans les études cliniques.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Bien que la LW-02 Column soit actuellement indiquée pour une utilisation dans les cancers du sein triple négatif (CSTN) avancés et réfractaires, Immunicom, Inc. mène actuellement des essais cliniques complémentaires avec la même colonne dans d'autres types de cancer (cancer du poumon non à petites cellules, le mélanome malin et le carcinome rénal). Les événements indésirables présentés ci-dessous comprennent des données provenant de tous les essais cliniques en cours, y compris ceux portant sur le CSTN. La plupart des effets indésirables observés avec la LW-02 Column sont courants chez les patientes soumises à une thérapie extracorporelle. Sur la base des preuves cliniques accumulées, rien n'indique que la LW-02 Column affecte la fréquence ou l'intensité de ces effets secondaires. De plus, les raccords de tubes doivent être manipulés, ce qui augmente le risque de contamination et d'infection. L'apparition d'autres réactions d'hypersensibilité (et allergiques) est possible étant donné que les patientes sont exposées à des biomatériaux supplémentaires.

Les données recueillies dans trois essais cliniques (plus de 1 600 procédures) montrent que le traitement de plusieurs patientes avec ce dispositif présente un profil de sécurité cohérent et bien toléré. Au cours des essais où la LW-02 Column a été utilisée seule ou en association avec une chimiothérapie et une immunothérapie, 777 événements indésirables (EI) sont apparus pendant le traitement. Les 10 EI les plus fréquemment indiqués sont les suivants : anémie (15,6 %), neutropénie (5,7 %), vomissements (4,1 %), thrombopénie (4,0 %), fatigue (3,6 %), frissons (3,5 %), hypokaliémie (3,0 %), allongement du temps de céphaline activée (2,0 %), dyspnée (2,0 %) et hypercalcémie (2,0 %).

Sur les 777 EI observés, 49 (6,3 %) pourrait avoir un lien possible, probable ou causatif avec le traitement par la LW-02 Column. Parmi ces événements, les 5 principaux événements, à savoir l'anémie, les frissons, l'hypokaliémie, la pyrexie et l'hypercalcémie, représentaient 32 des 49 événements (65 %). D'autres événements ont été signalés dans 2 cas ou moins.

En outre, 99 des 777 EI ont également répondu aux critères permettant de les classer dans la catégorie des événements indésirables graves (EIG). Cinq (5) EIG - anémie, épanchement pleural, dyspnée, pneumonie et infections liées au dispositif - ont représenté 51 des 99 événements (52 %). Les autres EIG ont été signalés 2 fois ou moins et comprenaient des douleurs dorsales, des diarrhées, de la fatigue (secondaire à l'anémie) et une pancytopenie. Sur les 99 EIG, seuls 10 (~10 %) ont été considérés comme associés au traitement par la LW-02 Column, soit 4 cas d'anémie et un cas d'ulcère érosif gastrique, d'exacerbation de la BPCO, d'épanchement pleural, une fatigue (secondaire à l'anémie), une dyspnée (associée à une insuffisance respiratoire) et une thrombose veineuse profonde.

L'aphérèse peut provoquer des modifications des paramètres hématologiques (et de la biochimie sanguine). La malignité sous-jacente et/ou les profils de toxicité connus des chimiothérapies peuvent également être à l'origine de modifications hématologiques telles que l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie. En outre, le traitement avec la LW-02 Column peut potentialiser la toxicité hématologique des chimiothérapies (comme le paclitaxel, le carboplatine, la gemcitabine ou l'irinotécan, etc.) même si cet effet n'a pas encore été établi.

Le traitement avec la LW-02 Column semble être sûr et bien toléré et n'est pas connu pour présenter un risque significatif d'EIG (événements indésirables graves) lié au dispositif. L'éventualité que de tels

événements surviennent, y compris un décès suite au traitement avec la colonne, ne peut être complètement écartée.

La LW-02 Column est étudiée lorsqu'elle est utilisée en monothérapie et en association avec la chimio- et/ou l'immunothérapie, mais elle n'a pas encore été évaluée en association avec d'autres modalités de traitement anticancéreux. En outre, le traitement par la LW-02 Column peut entraîner des effets secondaires inconnus qu'il peut être impossible de distinguer des effets secondaires causés par la chimio- ou l'immunothérapie ou d'autres médicaments qui affectent également le système immunitaire.

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

La LW-02 Column est recommandée pour être utilisée avec le système d'aphérèse Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.).

La LW-02 Column doit être connectée au circuit secondaire du plasma.

### 1. UTILISATION ET ENTRETIEN DE LA COLONNE

La LW-02 Column doit être manipulée avec précaution. Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé ou si l'un des bouchons semble desserré ou déconnecté. Toujours appliquer les mesures d'asepsie lors de la manipulation de la LW-02 Column et des raccords de tubes.

Conserver la LW-02 Column dans un lieu réfrigéré entre 2 et 8°C (mais ne pas congeler la suspension). Avant d'utiliser la colonne, la sortir de la chambre froide et la laisser atteindre la température ambiante de la pièce.

Avant de connecter la LW-02 Column à la tubulure du système d'aphérèse Spectra Optia®, inverser doucement la LW-02 Column plusieurs fois pour permettre une remise en suspension uniforme du lit de billes dans la colonne. Amorcer et rincer la colonne avant de l'utiliser - voir la **PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE LA COLONNE (AMORÇAGE ET RINÇAGE)**.

Protéger la colonne des sources de chaleur et de rayonnement.

La LW-02 Column est un dispositif à usage unique. Ne pas le restériliser ni le réutiliser.

### 2. MATÉRIEL NÉCESSAIRE

Tableau 1 : Matériaux et objectif\*

QTÉ	Matériau	Objectif
Inclus :		
1	LW-02 Column	Élimination des sTNF-R 1-2 du plasma
Non inclus, mais requis :		
1	Support de montage de la colonne	Permet de fixer la LW-02 Column en position verticale sur le système d'aphérèse au cours de la procédure.
2	Sac à déchets pouvant contenir au moins 1 L de liquide au total	Collecte la solution saline utilisée pour le rinçage/amorçage de la LW-02 Column et qui n'est pas destinée à être perfusée à la patiente, ainsi que la solution de rinçage post-traitement. Le sac doit être éliminé comme un déchet à risque biologique.
1 L	Solution saline normale (0,9 %) à température ambiante	Apprêt avant traitement (1 L), rinçage après traitement (200 ml), si nécessaire.

1	Robinet d'arrêt	Permet de réguler le débit de sortie de la LW-02 Column depuis le sac à déchets pendant le rinçage jusqu'à la ligne de retour du plasma au cours du traitement.
---	-----------------	---

*\*Du matériel supplémentaire sera nécessaire pour installer correctement le système d'aphérèse. Consulter les recommandations fournies dans le mode d'emploi du fabricant correspondant au système d'aphérèse utilisé.*

### 3. CONSIDÉRATIONS RELATIVES À LA COAGULATION

Le processus d'aphérèse consiste à séparer mécaniquement les fractions plasmatiques et cellulaires du sang total. Une anticoagulation adéquate du circuit extracorporel du système d'aphérèse permet de garantir que le flux de sang dans le circuit est suffisant pendant la procédure et qu'il n'y a pas de coagulation dans le circuit extracorporel. L'utilisateur doit suivre les recommandations d'anticoagulation fournies dans le mode d'emploi du fabricant du système d'aphérèse utilisé afin d'appliquer la bonne méthode d'anticoagulation pendant la procédure. L'utilisation de la solution anticoagulante ACD-A est généralement préférée aux autres anticoagulants. Si la solution ACD-A est utilisée, les taux de calcium ionisé doivent être surveillés et les patientes qui présentent des symptômes d'hypo- et/ou d'hypercalcémie doivent être prises correctement en charge. Une supplémentation prophylactique adéquate en calcium (par IV ou par voie orale) doit être administrée à la patiente avant et/ou pendant l'intervention.

Le médecin est responsable de la prescription de l'anticoagulant utilisé et l'ensemble du personnel impliqué dans les procédures d'aphérèse doit se familiariser avec la notice du fabricant de l'anticoagulant avant son utilisation.

### 4. PROCÉDURE DE PRÉPARATION DE LA COLONNE (AMORÇAGE ET RINÇAGE)

1. Retirer la colonne de la chambre froide et attendre qu'elle soit à température ambiante avant de l'utiliser.
2. Inspecter l'emballage et s'assurer qu'il est intact et que la LW-02 Column n'est pas endommagée et qu'il n'y a pas de fuite. Ne pas utiliser l'emballage s'il est endommagé ou si l'un des bouchons semble desserré ou déconnecté.
3. Préparer le système d'aphérèse pour effectuer une amorce saline conformément au mode d'emploi du fabricant. Au moment adéquat, utiliser les paramètres définis dans le tableau 2 pour configurer le système d'aphérèse.
4. Ouvrir la pochette en plastique contenant la LW-02 Column en détachant les 2 membranes de l'ouverture facile.
5. S'assurer que les deux bouchons des orifices latéraux (situés sur le côté de la colonne) sont bien fixés à la colonne. NE PAS RETIRER les bouchons des orifices latéraux.
6. Le lit de billes de la matrice de liaison peut s'être détaché ou s'être tassé pendant le stockage. Mélanger le contenu de la LW-02 Column en la retournant doucement plusieurs fois, jusqu'à ce que la matrice de liaison soit remise en suspension de façon homogène dans le tampon de stockage.
7. Retirer un des embouts « Luer bleus » et raccorder la tubulure au port d'entrée en veillant à bien respecter les mesures d'asepsie. Inverser le dispositif (pour s'assurer que l'écoulement se fait bien de bas en haut) et retirer l'autre embout « Luer bleu », connecter le robinet d'arrêt et le raccorder à la tubulure « Luer bleu » de sortie. La LW-02 Column est bidirectionnelle, ce qui permet d'utiliser l'une ou l'autre de ses extrémités comme entrée du liquide plasmatique.
8. Fixer fermement la LW-02 Column au système d'aphérèse et la placer en position verticale (PAS horizontale), en veillant à ce que l'écoulement se fasse de bas en haut.
9. Conserver les embouts « Luer bleus » des ports d'entrée et de sortie de la colonne.

10. Connecter la LW-02 Column en ligne avec le circuit secondaire de plasma du système d'aphérèse, conformément aux instructions d'utilisation du fabricant. Toutefois, selon la pratique normalisée, **il convient de s'assurer que le plasma entrera par le bas de la colonne et sortira par le haut** (c'est-à-dire que le fluide circulant dans la LW-02 Column doit toujours être orienté vers le haut).
11. Amorcer et rincer la LW-02 Column avec 1 litre de solution saline normale à 0,9 %. S'assurer que la LW-02 Column et les tubes du circuit de plasma ne fuient pas. S'assurer visuellement que tout l'air de la colonne et de l'ensemble des tubes du circuit de plasma a été purgé.

## 5. PROCÉDURE

1. Préparer le système d'aphérèse Spectra Optia® conformément aux instructions d'utilisation du fabricant. Utiliser les paramètres définis dans le **tableau 2** pour configurer les paramètres de fonctionnement spécifiques à la procédure de la LW-02 Column.
2. S'assurer que le(s) cathéter(s) de la patiente est/sont correctement connecté(s) aux ports d'entrée et de sortie du système d'aphérèse.
3. Lancer la procédure.
4. Ajuster les débits selon les besoins en fonction de la tolérance de la patiente et des paramètres spécifiés dans le tableau 2. Gérer l'anticoagulation (y compris la supplémentation en calcium si elle est utilisée), comme prescrit et conformément aux instructions d'utilisation du système d'aphérèse. Le débit du plasma ne doit pas dépasser 50 ml/min.
5. Surveiller la procédure et l'état général de la patiente, notamment en mesurant périodiquement ses signes vitaux conformément à la procédure opérationnelle normalisée.
6. À la fin de la procédure, suivre les instructions relatives aux systèmes d'aphérèse et/ou les directives du médecin pour réinjecter le plasma et les composants cellulaires restants à la patiente, y compris en utilisant l'option de rincer la colonne avec 200 ml de solution saline à 0,9 %.
7. Une fois la procédure terminée, suivre les instructions du système d'aphérèse pour terminer la procédure et débrancher la tubulure de la patiente.

**Tableau 2 : Paramètres de fonctionnement spécifiques à la procédure**

Paramètres	Description	Valeur	
Volumes de plasma traités	Cible principale d'exécution. Nombre des volumes de plasma de la patiente à traiter.	2,0	Volumes de plasma
Volume de détournement principal	Volume de la LW-02 Column, qui est également le volume de plasma utilisé pour déplacer le fluide servant à amorcer la LW-02 Column.	25	ml
Alarme de limite de la pression plasmatisque (Notification)	Limite à laquelle l'opérateur est informé de l'augmentation de la pression dans la ligne de plasma.	200	mmHg
Alarme de limite de la pression plasmatisque (Maximum)	Limite à laquelle une alarme de pression de ligne de plasma se produit.	250	mmHg
Limite de débit du plasma (Maximum)	Plage optimale de débit plasmatisque comprise entre 40 et 50 ml/min.	50	ml/min
Débit d'amorçage et de rinçage	Débit de solution saline normale pour rincer la colonne	≤ 100	ml/min

## 6. PROCÉDURE POST-TRAITEMENT













1. Lorsque la procédure est terminée, suivre les instructions du système d'aphérèse pour mettre fin à la procédure et déconnecter la patiente.

- Placer la LW-02 Column dans un sac pour déchets à risque biologique et jeter la colonne conformément aux procédures opérationnelles normalisées (PON) de l'établissement en matière de produits sanguins et d'élimination des déchets à risque biologique.

## 7. SUIVI DES PATIENTES

Surveiller les paramètres vitaux de la patiente avant, pendant et après la procédure, pendant environ 60 minutes et selon les directives du médecin.

### SYMBOLES ISO SUR L'ÉTIQUETAGE DES PRODUITS

	Fabricant		Ne pas restériliser
	Représentant agréé		Ne pas utiliser si le système de barrière stérile du produit ou son emballage est compromis
	Date de fabrication		Fragile, à manipuler avec précaution
	Date limite d'utilisation		Protéger de la chaleur et des sources radioactives
	Numéro de lot		Limite de température
	Numéro de série		Ne pas réutiliser
	Apyrogène		Consulter le mode d'emploi
	Stérilisé par irradiation		Mise en garde
	Filtre à liquide avec taille de pores		Importateur
	Système de barrière stérile unique		Numéro de catalogue du fabricant
	Dispositif médical		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Cracovie, Pologne
			

# GEBRAUCHSANWEISUNG

## LW-02 COLUMN

### BESCHREIBUNG DER SÄULE

Die LW-02 Column ist eine Immunadsorptions-Affinitätssäule, die lösliche Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (sTNF-Rs) anhand eines extrakorporalen Aphereseverfahrens (Immunopheresis®) selektiv aus dem menschlichen Plasma entfernt. Die Säule enthält eine gezielte Bindungsmatrix zum Einfangen des löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptors 1 (sTNF-R1) und des löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptors 2 (sTNF-R2) (zusammenfassend als lösliche Tumornekrosefaktor-Rezeptoren [sTNF-Rs] bezeichnet) in einem biokompatiblen Polycarbonatzylinder mit Luer-Lock-Flüssigkeitsports und Endkappen. Die Bindungsmatrix besteht aus einem eigens entwickelten einkettigen TNF- $\alpha$  (scTNF- $\alpha$ )-Polypeptid-Bindungsliganden, der kovalent mit inerten Agaroseperlen verbunden ist. Jede Säule verfügt über eine interne Nennkapazität von 33 ml mit einem Perlenbett in der Bindungsmatrix von 15 ml und einem Speicherpuffer von 15 ml (insgesamt 30 ml Lösung).

Die LW-02 Column ist für den Einsatz mit dem Spectra Optia® Apherese-System (Terumo BCT, Inc.) bestimmt. Dieses verwendet Zentrifugenverfahren zur Plasmaseparation, die eine sekundäre Plasmaaufbereitung und die Verwendung der LW-02 Column innerhalb des sekundären Kreislafs ermöglichen. Die Schnittstelle zwischen der LW-02 Column und dem Apherese-System ist in Abbildung 1 veranschaulicht. Abbildung 2 zeigt ein Bild der LW-02 Column.

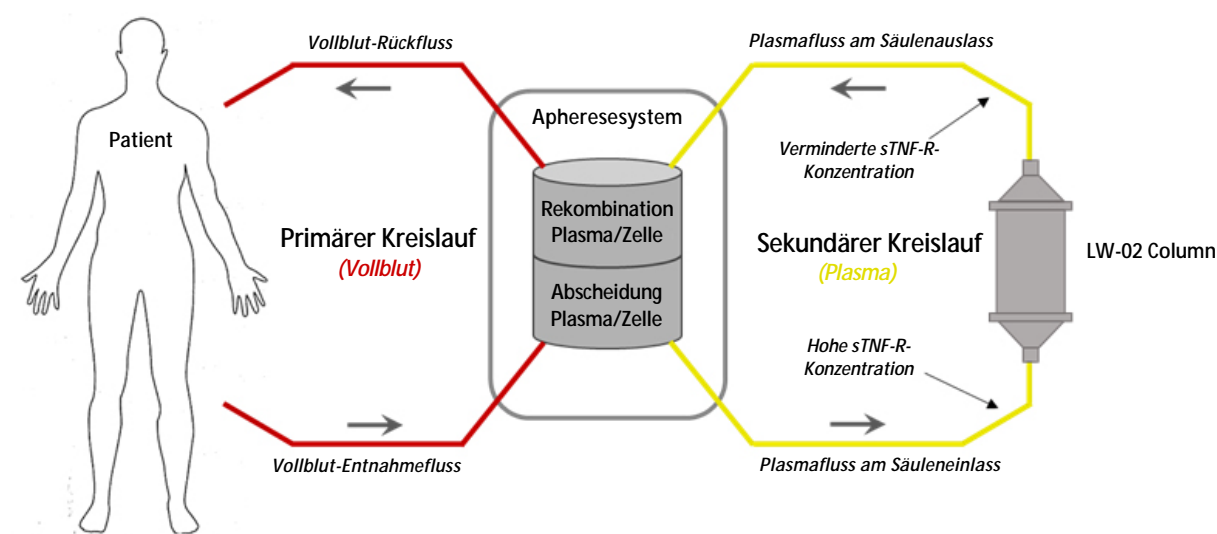
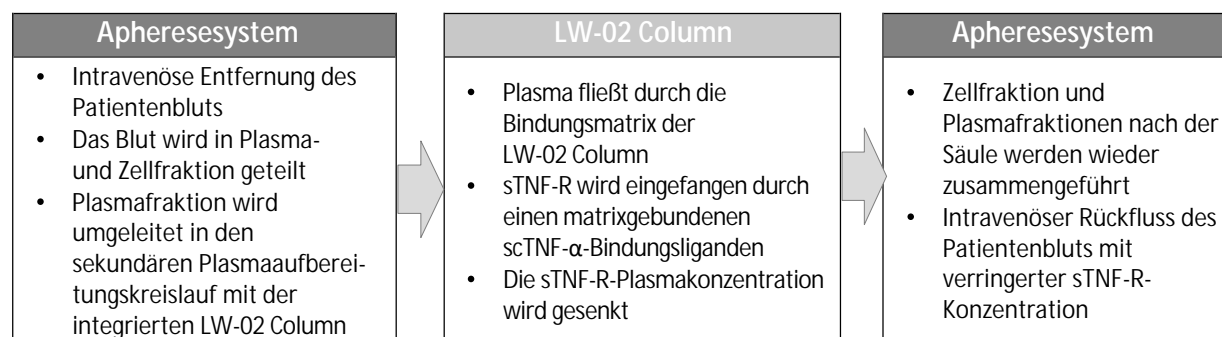


Abbildung 1 – Schnittstelle zwischen der LW-02 Column und dem Apherese-System



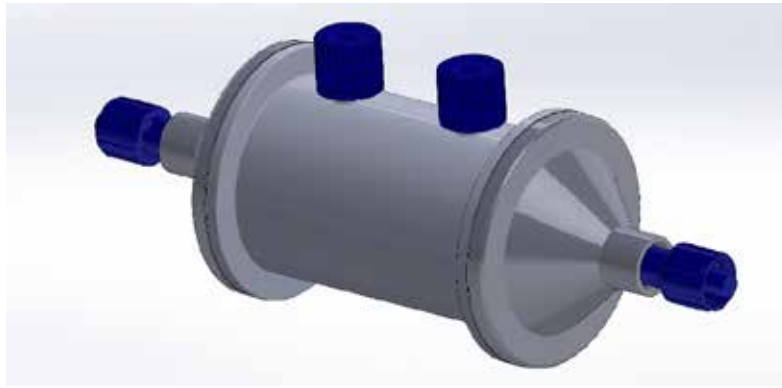


Abbildung 2 – LW-02 Column

## ZWECKBESTIMMUNG / ANWENDUNGSGEBIETE

Die LW-02 Column ist indiziert für den Einsatz mit dem Spectra Optia® Apheresesystem (Terumo BCT, Inc.) zur Entfernung von löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (sTNF-Rs) 1 und 2 aus dem Plasma von Patientinnen im Alter von mindestens 18 Jahren mit fortgeschrittenem, refraktärem, triple-negativem Mammakarzinom. Die klinische Wirksamkeit der LW-02 Column ist jedoch noch nicht nachgewiesen. Derzeit laufen klinische Prüfungen zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der LW-02 Column für diese Indikation.

## KONTRAINDIKATIONEN

Die Verwendung der LW-02 Column ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Patienten, bei denen eine extrakorporale Zirkulationstherapie kontraindiziert ist. Beispielsweise bei: Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (der Klasse III/IV gemäß NYHA-Klassifikation [New York Heart Association]) innerhalb von 3 Monaten nach einem akuten Myokardinfarkt, instabilen Arrhythmien oder instabiler Angina pectoris, akutem Anfallsleiden oder unkontrollierter Hypotonie oder Hypertonie.
- Patienten, die derzeit mit Hemmern des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) behandelt werden, da extrakorporale Blutbehandlungsverfahren ein potenziell lebensbedrohliches Risiko bergen.
- Patienten, die keine therapeutischen Aphereseverfahren tolerieren oder eine Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der LW-02 Column oder der therapeutischen Apherese gezeigt haben.
- Patienten, bei denen kein angemessener Gefäßzugang für eine ordnungsgemäße Durchführung der Apherese besteht.
- Patientinnen, die schwanger werden, schwanger sind oder derzeit stillen.

## WARNHINWEISE

Apheresebezogene Vorsichtshinweise zur Verwendung siehe das Bedienungshandbuch für das Spectra Optia® Apheresesystem.

- Die LW-02 Column darf nur gemäß dieser **Gebrauchsanweisung** und unter Aufsicht eines in Aphereseverfahren erfahrenen Arztes oder eines anderen Gesundheitsdienstleiters verwendet werden.
- Die LW-02 Column wird steril geliefert. Die LW-02 Column darf nicht verwendet werden, wenn die Verpackung beschädigt oder die Versiegelung des Beutels aufgebrochen wurde, da in diesem Fall die Sterilität der Säule nicht mehr gewährleistet ist.
- Die LW-02 Column ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Säule darf nicht wiederverwendet oder resterilisiert werden. Eine Wiederverwendung der Säule kann ein ernstes gesundheitliches Risiko

für den Patienten darstellen und zu einer systemischen Infektion oder anderen Komplikationen führen.

- Die LW-02 Column muss vor dem Gebrauch befüllt und gespült werden und kann (nach ärztlichem Ermessen) am Ende des Aphereseverfahrens gespült werden, um dem Patienten in der Säule verbliebenes Plasma zurückzuführen – siehe **VERWENDUNG UND WARTUNG DER SÄULE** und siehe **VORBEREITUNG DER SÄULE (BEFÜLLEN UND SPÜLEN)**.
- Die extrakorporale Antikoagulation des Apheresekreislaufs ist gemäß Bedienungsanleitung des Herstellers des Aphereseystems erforderlich.
- Die LW-02 Column wird gemeinsam mit extrakorporalen Aphereseystemen mit zentrifugenbasierten Plasmaabscheidungsmethoden eingesetzt, die eine sekundäre Plasmaaufbereitung und die Verwendung einer LW-02 Column innerhalb des sekundären Kreislaufs ermöglichen.
- Der Patient muss einen angemessenen Gefäßzugang aufweisen, der einen Blutfluss von über 50 ml pro Minute zulässt.
- Die Vitalzeichen müssen überwacht werden; treten klinisch relevante Veränderungen auf, ist die Behandlung zu unterbrechen und/oder im Ermessen des Arztes eine entsprechende unterstützende Versorgung zu leisten.
- Im Falle eines Fehlers oder einer Fehlfunktion der LW-02 Column oder des Aphereseystems ist das Verfahren abzubrechen.
- Sollte eine unerwünschte Reaktion auftreten, die den Abbruch der Behandlung mit der LW-02 Column erfordert, darf die Behandlung erst dann fortgesetzt werden, wenn der Arzt dies für vertretbar hält.
- Die Immunopheresis mit der LW-02 Column wird intermittierend verabreicht, wobei die durchschnittliche Behandlungsdauer etwa 3 Stunden beträgt. Eine einzelne Behandlung darf 6 Stunden nicht überschreiten und der Kontakt über die gesamte Lebensdauer darf 720 Stunden nicht überschreiten. Die Verwendung über diesen Zeitraum hinaus kann das potenzielle Risiko einer Genotoxizität erhöhen.
  - Zum Beispiel würde ein Patient/eine Patientin, der/die 3 Behandlungen pro Woche erhält (was 156 Verfahren in 1 Jahr entspricht), bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3 Stunden pro Verfahren im Verlauf eines Jahres eine kumulative Exposition gegenüber scTNF- $\alpha$  von 468 Stunden erreichen (unter der empfohlenen maximalen Kontaktzeit von 720 Stunden).

## VORSICHTSMASSNAHMEN

- Für eine sichere und wirksame Verwendung der LW-02 Column muss der Anwender sowohl diese Gebrauchsanweisung als auch die Bedienungsanleitung des Herstellers des Aphereseystems unbedingt sorgfältig befolgen. Wenden Sie sich unter [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) an Immunicom, Inc., wenn Sie bei Problemen mit den hier angegebenen Konfigurationsparametern oder mit der LW-02 Column weitere Unterstützung benötigen.
- Es ist stets auf eine aseptische Technik zu achten, um die Sicherheit des Patienten und den Erhalt der Produktqualität zu gewährleisten.
- Vor Beginn der Behandlung mit der LW-02 Column sind alle intravenösen (i.v.) Blut- und Plasmaaufbereitungsschläuche zu inspizieren, um sicherzustellen, dass sie nicht obstruiert sind. Die LW-02 Column und die Schläuche des primären und des sekundären Kreislaufs während des Befüllens und Spülens der LW-02 Column sowie während des gesamten Verfahrens auf Leckagen überwachen.
- Bei Verwendung einer Zitrat-Dextrose-Lösung (Lösung A (ACD-A)) als Antikoagulans ist eine angemessene Kalziumsupplementation unerlässlich; die Konzentration an ionisiertem Kalzium sollte dementsprechend überwacht werden, und Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Hypo- bzw. Hyperkalziämie sind entsprechend zu behandeln.
- Das Aphereseverfahren mit der LW-02 Column darf nicht initiiert werden, wenn der Patient Anzeichen einer Hypo- oder Hyperkalziämie aufweist. Eine etwaige Hypo- oder Hyperkalziämie muss vor Beginn der Behandlung korrigiert werden.
- Die LW-02 Column sollte bei Patienten mit Vorerkrankungen, die sich durch die Behandlung

verschlimmern könnten, mit Vorsicht verwendet werden. Zu diesen zählen zum Beispiel:

- Erkrankungen, bei denen akute Flüssigkeitsverschiebungen eine dekompensierte Herzinsuffizienz auslösen könnten
  - Eine eingeschränkte Nierenfunktion, bei der eine Steigerung oder Reduktion des Plasmavolumens schädlich sein könnte
  - Eine klinisch signifikante Hypotonie oder ein grenzwertig erniedrigter Blutdruck, wobei ein weiterer Abfall des Blutdrucks schädlich sein könnte
  - Eine signifikante Gefäßerkrankung, bei der ein Abfall des Blutdrucks zu signifikanten postobstruktiven physiologischen Anomalien führen könnte
  - Eine nachgewiesene oder vermutete intrakranielle Erkrankung, bei der Flüssigkeitsverschiebungen oder Druckveränderungen das Grundproblem des zentralen Nervensystems verschlimmern könnten
  - Eine ausgeprägte Anämie (Hämatokrit < 27 %, Hämoglobin < 9 g/dl)
  - Eine systemische Infektion
  - Bereits vorhandene Anomalien des Gerinnungssystems oder kürzlich aufgetreten thrombotische oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte, die das Risiko für ein Blutgerinnsel oder das Auslösen eines thrombotischen oder thromboembolischen Ereignisses im extrakorporalen System erhöhen könnten.
- Ausgehend von aktuellen klinischen Sicherheitsdaten sollte die Behandlung mit der LW-02 Column mit maximal 2 Plasmavolumina innerhalb eines Verfahrens und nicht häufiger als drei (3) Mal pro Woche erfolgen, wobei eine einzelne Behandlung 6 Stunden nicht überschreiten darf.

## **MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN**

Die meisten in Verbindung mit einem Aphereseverfahren mit der LW-02 Column gemeldeten Nebenwirkungen sind Ereignisse, die bei jedem Verfahren mit extrakorporaler Blutzirkulation, Plasmaaufbereitung oder mit Zentralvenenzugang auftreten können. Solche Verfahren beinhalten Risiken wie Infektion, Blutverlust aufgrund von Leckagen aus Geräten oder Schläuchen, Blutung infolge einer unsachgemäßen Verwendung von Antikoagulanzen, Schäden an roten Blutkörperchen und Blutplättchen infolge der Zentrifugierung zur Plasmaabscheidung sowie falsches Management des Flüssigkeitshaushaltes mit der Folge einer Hypertonie oder Hypotonie.

Zu den potenziellen Nebenwirkungen, die bei einem therapeutischen Aphereseverfahren zu erwarten sind, aber nicht mit der Behandlung mit der LW-02 Column in Zusammenhang stehen, zählen:

- Allergische Reaktion
- Anämie
- Angina/Brustschmerzen
- Angststörungen
- Benommenheit
- Beschwerden/  
Schmerzen an der  
Einstich-/Katheterstelle
- Diaphoresis
- Erschöpfung
- Fieber
- Flüssigkeitsungleichgewicht
- Geräteausfall
- Hämatom
- Hämolyse
- Hitzewallungen/  
Hautflecken
- Hyperkaliämie
- Hyper- oder Hypokalziämie
- Hyper- oder Hypotonie
- Hyperventilation
- Hypogammaglobulinämie
- Hypomagnesiämie
- Infektion
- Juckreiz/Jucken
- Koagulopathie
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit
- Luftembolie
- Muskelzucken  
oder -krämpfe
- Parästhesie von  
Fingern oder Zehen/  
Gesichtsparästhesie
- Schüttelfrost
- Stromschlaggefahr
- Synkope/Ohnmacht
- Thrombozytopenie
- Thrombose bei Patient  
und Gerät
- Unzureichende Trennung von  
Flüssigkeiten
- Urtikaria
- Übelkeit und Erbrechen
- Vasovagale Reaktion

Bei einer therapeutischen Apherese, so auch bei der Verwendung extrakorporaler Säulen, besteht potenziell die Gefahr, dass über eine unspezifische Adsorption oder im Rahmen des allgemeinen Aphereseverfahrens auch unbeabsichtigte Blutbestandteile und Substanzen entfernt werden (z. B. Immunglobuline, Medikamente, Elektrolyte, Gerinnungsfaktoren usw.). Zwar wurde die LW-02 Column so konzipiert, dass sie hochspezifisch ist und selektiv sTNF-Rs bindet, um das Risiko für eine unbeabsichtigte Entfernung von Blutbestandteilen und Substanzen zu begrenzen, es besteht allerdings die Möglichkeit, dass dabei auch andere Bestandteile und Substanzen versehentlich aus dem Blut entfernt werden. Die langzeitigen Auswirkungen einer solchen Entfernung sind noch nicht vollständig evaluiert worden. Klinische Prüfungen haben bis heute keine klinischen Nachweise für eine ungezielte Bindung, Komplementaktivierung oder das Zytokin-Freisetzungssyndrom geliefert.

## UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Die LW-02 Column ist derzeit für den Einsatz bei fortgeschrittenem, refraktärem dreifach negativem Mammakarzinom (TNBC) indiziert. Immunocom, Inc. führt jedoch aktuell weitere klinische Studien für die gleiche Säule bei anderen Krebsarten (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Melanom und Nierenzellkarzinom) durch. Die unten angegebenen Daten über unerwünschte Ereignisse umfassen Daten aus allen andauernden klinischen Studien einschließlich TNBC. Die meisten der bei der LW-02 Column beobachteten unerwünschten Ereignisse treten häufig bei Patienten auf, die sich einer extrakorporalen Therapie unterziehen. Die gesammelten klinischen Daten liefern keinen Hinweis darauf, dass die LW-02 Column die Häufigkeit oder Intensität dieser Nebenwirkungen beeinflusst. Zudem erfordern Schlauchverbindungen eine zusätzliche Handhabung, wodurch das Risiko für eine Kontamination und das Potenzial für eine Infektion steigt. Angesichts der Tatsache, dass die Patienten mit zusätzlichen Biomaterialien in Kontakt kommen, können noch andere allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Daten aus drei klinischen Studien (mehr als 1600 Behandlungen) zeigen, dass die Behandlung mit dem Gerät bei mehreren Krebsarten ein einheitliches Sicherheitsprofil aufweist und gut vertragen wird. Im Verlauf der Studien, bei denen die Behandlung mit der LW-02 Column allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie oder Immuntherapie durchgeführt wurde, traten 777 behandlungsbedingte unerwünschte

Ereignisse (UE) auf. Zu den 10 am häufigsten gemeldeten UE zählen: Anämie (15,6 %), Neutropenie (5,7 %), Erbrechen (4,1 %), Thrombozytopenie (4,0 %), Erschöpfung (3,6 %), Schüttelfrost (3,5 %), Hypokaliämie (3,0 %), Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (2,0 %), Dyspnoe (2,0 %) und Hyperkalziämie (2,0 %). Von den 777 beobachteten unerwünschten Ereignissen wurde bei 49 (6,3 %) ein möglicher, wahrscheinlicher oder kausaler Zusammenhang zur Behandlung mit der LW-02 Column festgestellt. Von diesen Ereignissen waren Anämie, Schüttelfrost, Hypokaliämie, Pyrexie und Hypokalziämie die häufigsten 5 Ereignisse, die 32 der 49 Ereignisse (65 %) ausmachten. Andere Ereignisse wurden in 2 oder weniger Fällen gemeldet.

Außerdem erfüllten 99 der 777 UE auch die Kriterien einer Einstufung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Fünf (5) SUE – Anämie, Pleuraerguss, Dyspnoe, Pneumonie und gerätebezogene Infektionen – machten 51 der 99 Ereignisse (52 %) aus. Zu anderen SUE, die in 2 oder weniger Fällen gemeldet wurden, zählten Rückenschmerzen, Durchfall, Erschöpfung (begleitend zur Anämie) und Panzytopenie. Von den 99 SUE wurde nur bei 10 (ca. 10 %) ein Zusammenhang zur Behandlung mit der LW-02 Column angenommen, wobei es sich in 4 Fällen um eine Anämie und in je einem Fall um Magengeschwür, COPD-Exazerbation, Pleuraerguss, Erschöpfung (begleitend zur Anämie), Dyspnoe (assoziiert mit Atemstillstand) und tiefe Venenthrombose handelte.

Veränderungen der hämatologischen Parameter (und der Blutchemie) sind Risiken einer Apherese. Hämatologische Veränderungen, zu denen Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie zählen, können ebenfalls in kausalem Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Malignität und/oder den bekannten Toxizitätsprofilen von chemotherapeutischen Medikamenten stehen. Darüber hinaus kann die Behandlung mit der LW-02 Column die hämatologische Toxizität von chemotherapeutischen Medikamenten (z. B. Paclitaxel, Carboplatin, Gemcitabin, Irinotecan usw.) potenzieren, wobei diese additive Wirkung jedoch nicht nachgewiesen wurde.

Obwohl die Behandlung mit der LW-02 Column scheinbar sicher ist und gut toleriert wird und darunter kein signifikantes Risiko für gerätebezogene (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse bekannt ist, kann die Möglichkeit solcher Ereignisse, einschließlich der Möglichkeit des Todes infolge der Behandlung mit der Säule, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Aktuell wird die Verwendung der LW-02 Column als Monotherapie und in Kombination mit Chemo- und Immuntherapien untersucht, wurde jedoch noch nicht in Kombination mit anderen Krebsbehandlungsmodalitäten evaluiert. Darüber hinaus kann die Behandlung mit der LW-02 Column unbekannte Nebenwirkungen nach sich ziehen, die sich von den Nebenwirkungen einer Chemo- oder Immuntherapie oder anderer Medikamente, die das Immunsystem ebenfalls beeinflussen, womöglich nicht unterscheiden lassen.

## **BEDIENUNGSANLEITUNG**

Die LW-02 Column wird gemeinsam mit dem Spectra Optia® Apheresesystem (Terumo BCT, Inc.) eingesetzt. Die LW-02 Column muss an den sekundären Plasmakreislauf angeschlossen werden.

### **1. VERWENDUNG UND WARTUNG DER SÄULE**

Die LW-02 Column ist mit Vorsicht zu handhaben. Nicht verwenden, wenn die sterile Verpackung beschädigt ist oder Kappen lose oder abgetrennt sind. Bei der Handhabung der LW-02 Column und beim Herstellen aller Schlauchverbindungen stets aseptische Techniken anwenden.

Die LW-02 Column gekühlt bei 2–8 °C lagern (die Suspension jedoch nicht einfrieren). Die Säule vor dem Gebrauch aus der Kühlkammer nehmen und auf Raumtemperatur kommen lassen.

Vor dem Verbinden der LW-02 Column mit dem Schlauchset des Spectra Optia® Apheresesystems die Säule mehrere Male behutsam umdrehen, um für eine einheitliche Resuspension des Perlenbettes innerhalb der Säule zu sorgen. Die Säule vor dem Gebrauch befüllen und spülen – siehe **VORBEREITUNG DER SÄULE (BEFÜLLEN UND SPÜLEN)**.

Die Säule vor Hitze- und Strahlenquellen schützen.

Die LW-02 Column ist ein Einmalprodukt. Nicht resterilisieren oder wiederverwenden.

## 2. ERFORDERLICHE MATERIALIEN

Tabelle 1: Materialien und Zweck\*

MENGE	Material	Zweck
Enthalten:		
1	LW-02 Column	Entfernen von sTNF-Rs aus dem Plasma
Nicht enthalten, aber erforderlich:		
1	Montagehalterung für die Säule	Hält die LW-02 Column während der Behandlung in aufrechter Position am Apheresesystem.
2	Auffangbeutel mit einem Fassungsvermögen von insgesamt mindestens 1 l	Fängt die zum Spülen/Befüllen der LW-02 Column verwendete und nicht für die Infusion in den Patienten bestimmte Kochsalzlösung sowie die Spüllösung nach der Behandlung auf. Der Beutel ist als Gefahrstoffabfall zu entsorgen.
1 L	Physiologische Kochsalzlösung (0,9 %) bei Raumtemperatur	Zum Befüllen vor der Behandlung (1 l); zum Spülen nach der Behandlung (200 ml), falls erforderlich.
1	Absperrhahn	Zur Steuerung des Auslassflusses der LW-02 Column aus dem Auffangbeutel während des Spülens zum Plasmarückflussschlauch während der Behandlung bestimmt.

*\*Für die ordnungsgemäße Vorbereitung des Apheresesystems sind weitere Materialien erforderlich. Bitte die Empfehlungen in der Bedienungsanleitung des Herstellers des jeweiligen Apheresesystems beachten.*

## 3. ERWÄGUNGEN IN BEZUG AUF DIE GERINNUNGSHemmUNG

Das Aphereseverfahren beinhaltet die mechanische Trennung von Plasma und zellulären Fraktionen aus Vollblut. Eine angemessene Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf des Apheresesystems stellt den zureichenden Durchfluss des Bluts durch den Kreislauf während des Verfahrens sicher und verhindert die Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf. Der Anwender sollte die Empfehlungen zur Gerinnungshemmung in der Bedienungsanleitung des Herstellers des verwendeten Apheresesystems unbedingt beachten, um sicherzustellen, dass während des Verfahrens eine geeignete Methode zur Gerinnungshemmung verwendet wird. Die Verwendung einer Lösung mit dem Gerinnungshemmer ACD-A ist allgemein gegenüber anderen Antikoagulanzen zu bevorzugen. Wird ACD-A verwendet, sollte die Konzentration an ionisiertem Kalzium überwacht werden. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Hypo- und/oder Hyperkalzämie sind entsprechend zu behandeln. Vor und/oder während des Verfahrens sollte dem Patienten eine angemessene prophylaktische Kalziumsupplementation (intravenös oder oral) verabreicht werden.

Das verwendete Antikoagulans ist vom behandelnden Arzt zu verschreiben, und das gesamte am Aphereseverfahren beteiligte Personal sollte vor dem Gebrauch mit der Packungsbeilage des Herstellers des Antikoagulans vertraut sein.

## 4. VORBEREITUNG DER SÄULE (BEFÜLLEN UND SPÜLEN)

1. Die Säule vor dem Gebrauch aus der Kühlkammer nehmen und auf Raumtemperatur kommen lassen.
2. Sicherstellen, dass die Verpackung intakt ist und die LW-02 Column nicht beschädigt ist oder ein Leck aufweist. Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Kappen lose oder abgetrennt sind.

3. Das Apheresesystem gemäß Bedienungsanleitung des Herstellers für ein Befüllen mit Kochsalzlösung vorbereiten. Nach Aufforderung das Apheresesystem anhand der in Tabelle 2 vorgegebenen Parameter konfigurieren.
4. Den Plastikbeutel mit der LW-02 Column öffnen, indem die beiden Membranen an der vorgegebenen Stelle auseinandergezogen werden.
5. Sicherstellen, dass die Kappen der beiden Seitenports (an der Seite der Säule) sicher an der Säule angebracht sind. Die Kappen NICHT von den Seitenports ENTFERNEN.
6. Das Perlenbett der Bindungsmatrix kann sich während der Lagerung abgetrennt oder abgesetzt haben. Den Inhalt der LW-02 Column durch vorsichtiges mehrmaliges Umdrehen mischen, bis die Bindungsmatrix im Speicherpuffer gleichmäßig resuspendiert ist.
7. Unter Anwendung einer aseptischen Technik die blaue Luer-Endkappe abnehmen und an den Luer-Einlassschlauch anschließen. Das Produkt wenden (damit der Fluss von unten nach oben erfolgt), die andere blaue Luer-Endkappe abnehmen, den Absperrhahn anbringen und den Luer-Auslassschlauch mit diesem verbinden. Die LW-02 Column ist bidirektional; es können also beide Enden als Plasmaeinlass verwendet werden.
8. Die LW-02 Column in senkrechter Position (NICHT waagrecht) fest am Apheresesystem befestigen und dabei sicherstellen, dass der Fluss von unten nach oben erfolgt.
9. Die blauen Luer-Endkappen der Ein- und Auslassports der Säule aufbewahren.
10. Die LW-02 Column gemäß Bedienungsanleitung des Herstellers in den sekundären Plasmakreislauf des Apheresesystems integrieren. Allerdings muss standardmäßig sichergestellt werden, **dass das Plasma in den unteren Teil der Säule hinein- und aus dem oberen Teil der Säule herausfließt** (d. h. die Flüssigkeit muss immer nach oben durch die LW-02 Column fließen).
11. Die LW-02 Column mit 1 l 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung befüllen und spülen. Darauf achten, dass keine Leckagen an der LW-02 Column oder dem Schlauch des Plasmakreislaufs auftreten. Mittels Sichtprüfung sicherstellen, dass die gesamte Luft aus der Säule und dem Schlauch des Plasmakreislaufs entfernt worden ist.

## 5. VERFAHREN

1. Das Spectra Optia® Apheresesystem gemäß Bedienungsanleitung des Herstellers vorbereiten. Die in der **Tabelle 2** definierten Parameter verwenden, um bei der LW-02 Column die verfahrensspezifischen Betriebsparameter einzustellen.
2. Darauf achten, dass der/die Katheter des Patienten ordnungsgemäß mit den Ein- und Auslassschläuchen des Apheresesystems verbunden ist/sind.
3. Verfahren einleiten.
4. Die Durchflussrate je nach Verträglichkeit seitens des Patienten und gemäß den in Tabelle 2 angegebenen Parametern nach Bedarf anpassen. Die Gerinnungshemmung (einschließlich einer ggf. angewendeten Kalziumsupplementation) gemäß Verordnung und Bedienungsanleitung des Apheresesystems handhaben. Die Plasmadurchflussrate sollte 50 ml/min nicht überschreiten.
5. Das Verfahren überwachen und den Allgemeinzustand des Patienten beobachten; dabei regelmäßig die Vitalzeichen gemäß der Standardvorgehensweise (SOP) Ihrer Einrichtung messen.
6. Nach Abschluss des Verfahrens die Anweisungen des Apheresesystems und/oder die Anordnungen des Arztes zur Rückführung des verbleibenden Plasmas und der verbleibenden zellulären Komponenten an den Patienten befolgen, einschließlich der Spülung der Säule mit 200 ml 0,9%iger Kochsalzlösung.
7. Wenn das Verfahren abgeschlossen ist, die Anweisungen des Apheresesystems befolgen, um das Verfahren zu beenden und das Schlauchsystem vom Patienten zu trennen.

**Tabelle 2: Verfahrensspezifische Betriebsparameter**

<b>Parameter</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Wert</b>	
Behandelte Plasmavolumina	Primäres Durchlaufziel. Anzahl der zu behandelnden Plasmavolumina des Patienten.	2,0	Plasmavolumina
Verdrängungsvolumen	Das Volumen der LW-02 Column, das zugleich dem zur Verdrängung der Flüssigkeit verwendeten Plasmavolumen entspricht, mit dem die LW-02 Column befüllt wurde.	25	ml
Alarmgrenze Plasmadruck (Benachrichtigung)	Der Grenzwert, bei dem der Anwender über steigenden Druck im Plasmaschlauch informiert wird.	200	mmHg
Alarmgrenze Plasmadruck (Höchstwert)	Der Grenzwert, bei dem ein Druckalarm für den Plasmaschlauch ausgelöst wird.	250	mmHg
Grenzwert der Plasmadurchflussrate (Höchstwert)	Der optimale Bereich der Plasmadurchflussrate liegt zwischen 40 und 50 ml/min.	50	ml/min
Durchflussrate bei Befüllen und Spülen	Durchflussrate, mit der die Säule mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wird.	≤ 100	ml/min

## **6. NACH DER BEHANDLUNG**

1. Wenn das Verfahren abgeschlossen ist, befolgen Sie die Anweisungen des Apheresesystems, um das Verfahren zu beenden und den Patienten vom System zu trennen.
2. Legen Sie die LW-02 Column in einen Beutel für Gefahrstoffabfall und entsorgen Sie sie gemäß der Standardvorgehensweise (SOP) der Einrichtung für die Entsorgung von Blutprodukten und Gefahrstoffabfällen.

## **7. ÜBERWACHUNG DES PATIENTEN**

Die Vitalzeichen des Patienten vor, während und nach dem Verfahren für ca. 60 Minuten oder gemäß der Standardvorgehensweise (SOP) der Einrichtung und den Anordnungen des Arztes überwachen.

## ISO-SYMBOLS ZUR KENNZEICHNUNG DES PRODUKTS

	Hersteller		Nicht resterilisieren
	EU-Bevollmächtigter		Bei beschädigter Sterilbarriere oder Verpackung nicht verwenden
	Herstellungsdatum		Zerbrechlich, mit Sorgfalt handhaben
	Verwendbar bis		Vor Hitze und radioaktiven Strahlen schützen
	Chargennummer		Temperaturbegrenzung
	Seriennummer		Nicht wiederverwenden
	Pyrogenfrei		Gebrauchsanweisung beachten
	Strahlensterilisiert		Achtung!
	Flüssigkeitsfilter mit Porengröße		Importeur
	Einfaches Sterilbarrieresystem		Artikelnummer
	Medizinprodukt		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Polen
			

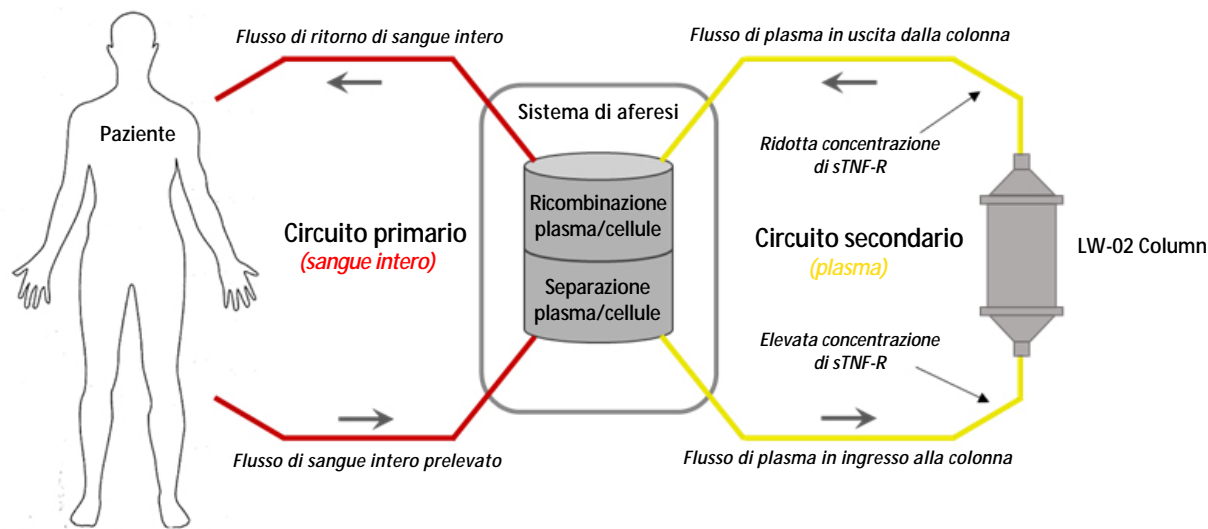
# ISTRUZIONI PER L'USO

## LW-02 COLUMN

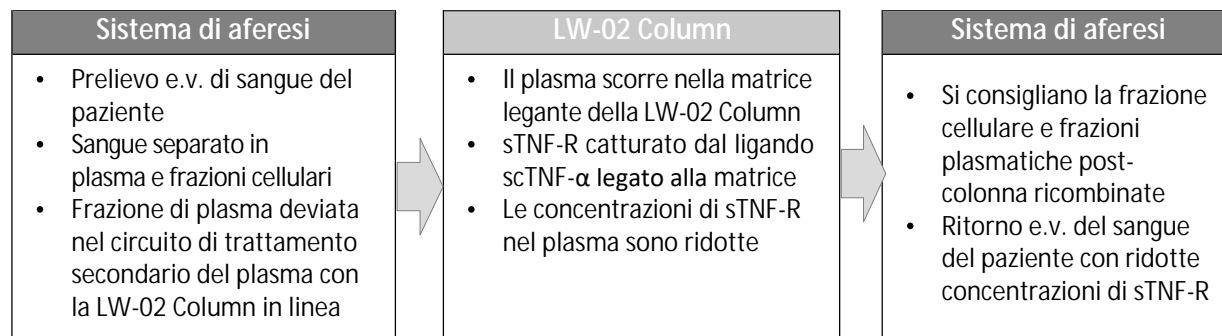
### DESCRIZIONE DELLA COLONNA

La LW-02 Column è una colonna di affinità per immunoadsorbimento che estrae selettivamente recettori solubili del fattore di necrosi tumorale (sTNF-R) da plasma umano tramite procedura di aferesi extracorporea (Immunopheresis®). Contiene una matrice legante specifica per la cattura del recettore 1 solubile del fattore di necrosi tumorale (sTNF-R1), del recettore 2 solubile del fattore di necrosi tumorale (sTNF-R2), collettivamente indicati come fattori di necrosi tumorale solubili (sTNF-R) all'interno di un cilindro di policarbonato biocompatibile provvisto di attacchi Luer Lock per liquidi e tappi terminali. La matrice legante consiste di un ligando TNF- $\alpha$  proprietario a catena singola polipeptidica (scTNF- $\alpha$ ), legato in modo covalente a microsferi di agarosio inerti. Ogni colonna ha una capacità interna nominale di 33 mL e contiene un letto di microsferi da 15 mL della matrice legante e 15 mL di tampone per la conservazione (per una soluzione complessiva di 30 mL).

La LW-02 Column è destinata all'uso insieme al sistema di aferesi Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) che utilizza tecniche di separazione centrifuga del plasma che consentono un trattamento secondario del plasma e l'utilizzo della LW-02 Column in linea all'interno del circuito secondario. Nella Figura 1 è rappresentata l'interfaccia fra la LW-02 Column e il sistema di aferesi. La Figura 2 ritrae la LW-02 Column.



**Figura 1 – Interfaccia fra la LW-02 Column e il sistema di aferesi**



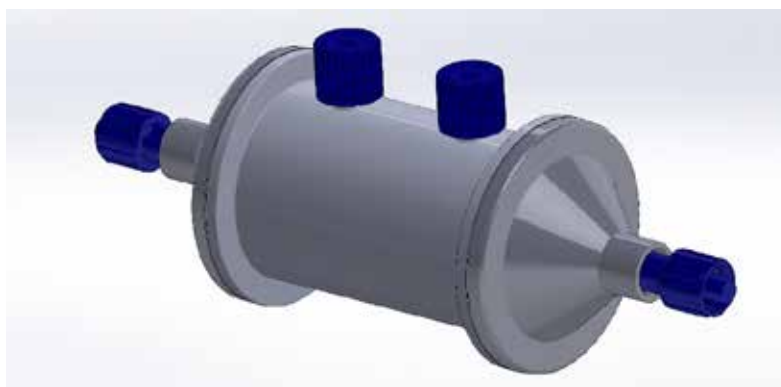


Figura 2 – LW-02 Column

## DESTINAZIONE D'USO / INDICAZIONI PER L'USO

La LW-02 Column è indicata per l'uso con il sistema di aferesi Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) per l'estrazione dei recettori solubili 1 e 2 del fattore di necrosi tumorale (sTNF-R) dal plasma di pazienti di età non inferiore a 18 anni affetti da carcinoma mammario triplo negativo, refrattario, di stadio avanzato. L'efficacia clinica della LW-02 Column non è tuttavia ancora stata dimostrata. Le indagini cliniche finalizzate alla valutazione dell'efficacia clinica della LW-02 Column per questa indicazione sono tuttora in corso.

## CONTROINDICAZIONI

L'uso della LW-02 Column è controindicato nei pazienti:

- in cui la terapia di circolazione extracorporea sia controindicata; con grave insufficienza cardiaca (cardiopatía di classe III/IV secondo la classificazione della New York Heart Association), insorta nei 3 mesi successivi a un infarto del miocardio acuto, aritmie instabili o angina instabile, disturbo da convulsioni acute o ipotensione o ipertensione non controllata;
- con terapia in atto a base di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), perché le procedure di circolazione extracorporea potrebbero dare luogo a un rischio potenzialmente fatale;
- intolleranti a procedure di aferesi terapeutica o che abbiano dimostrato ipersensibilità associata alla LW-02 Column o all'aferesi terapeutica;
- nei quali l'accesso vascolare non sia adeguato a un'esecuzione efficace delle procedure di aferesi;
- che hanno pianificato una gravidanza, che sono già in gravidanza o in allattamento.

## AVVERTENZE

Vedere il Manuale d'uso del sistema di aferesi Spectra Optia® per conoscere le precauzioni per l'uso correlate a una procedura di aferesi.

- La LW-02 Column deve essere usata esclusivamente secondo le **istruzioni per l'uso** e a cura e sotto la supervisione di un medico o di un operatore sanitario.
- La LW-02 Column è fornita sterile. Non usare la LW-02 Column se la confezione è danneggiata o se il sigillo della busta è rotto, perché in questi casi la sterilità della colonna potrebbe essere compromessa.
- La LW-02 Column è un prodotto monouso. Non riutilizzare o risterilizzare la colonna. Il riutilizzo della colonna potrebbe rappresentare un serio rischio per la salute del paziente e dare luogo

all'insorgenza di un'infezione sistemica o altre complicanze.

- La LW-02 Column deve essere riempita e lavata prima dell'uso e può essere lavata (a discrezione del medico) al termine della procedura di aferesi per reimmettere nel paziente il plasma residuo rimasto nella colonna - vedere **USO E MANUTENZIONE DELLA COLONNA** e **PROCEDURA DI PREPARAZIONE DELLA COLONNA (RIEMPIMENTO E LAVAGGIO)**.
- Il sangue extracorporeo che scorre nel circuito di aferesi deve essere trattato con una soluzione anticoagulante in conformità alle istruzioni per l'uso del fabbricante del sistema di aferesi.
- La LW-02 Column è destinata all'uso insieme a sistemi di aferesi extracorporea che utilizzano tecniche di separazione centrifuga del plasma che consentono un trattamento secondario del plasma e l'utilizzo della LW-02 Column in linea all'interno del circuito secondario.
- I pazienti devono avere un accesso vascolare adeguato a permettere una velocità di flusso del sangue maggiore di 50 mL al minuto.
- Devono essere monitorati i parametri vitali: in caso di variazioni clinicamente significative, sospendere il trattamento e/o prestare le cure necessarie in base alle indicazioni del medico.
- Interrompere la procedura in caso di guasto o cattivo funzionamento della LW-02 Column o del sistema di aferesi.
- Qualora si verificasse una reazione avversa per cui si renda necessaria la sospensione del trattamento con la LW-02 Column, il trattamento può essere ripreso soltanto quando il medico lo riterrà opportuno.
- Immunopheresis LW-02 Column viene effettuata a intermittenza con un tempo di trattamento medio di circa 3 ore. Un singolo trattamento non deve superare le 6 ore ed il contatto totale nel corso della vita non deve superare le 720 ore. L'utilizzo oltre questo periodo di tempo può incrementare il potenziale rischio di genotossicità.
  - Ad esempio, con un tempo medio di trattamento pari a 3 ore per procedura, un paziente che riceve 3 trattamenti alla settimana (ovvero 156 procedure nell'arco di 1 anno) avrebbe un'esposizione cumulativa a scTNF- $\alpha$  di 468 ore nel corso di un anno (inferiore al tempo di contatto massimo raccomandato di 720 ore).

## PRECAUZIONI

- L'uso sicuro ed efficace della LW-02 Column richiede che l'utilizzatore segua attentamente sia le presenti Istruzioni per l'uso sia le istruzioni per l'uso fornite dal fabbricante del sistema di aferesi. Contattare Immunicom, Inc. all'indirizzo di posta elettronica [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) per ulteriori indicazioni in caso di problemi legati ai parametri di configurazione qui specificati o alla LW-02 Column.
- Operare sempre in asepsi per garantire la sicurezza del paziente e preservare la qualità del prodotto.
- Prima di cominciare il trattamento con la LW-02 Column, controllare tutte le linee endovenose (e.v.) di trattamento del sangue e del plasma onde escludere la presenza di ostruzioni. Monitorare la LW-02 Column e i set di tubi dei circuiti primario e secondario per verificare l'eventuale presenza di perdite durante le procedure di riempimento e lavaggio della LW-02 Column e per l'intera durata della procedura.
- Se come anticoagulante si utilizza una soluzione di anticoagulante di citrato destrosio, Soluzione A (ACD-A), è indispensabile somministrare ai pazienti un'adeguata integrazione di calcio; i livelli di calcio ionizzato devono essere monitorati in modo appropriato e, in presenza di segni e sintomi di ipocalcemia o ipercalcemia, va instaurato un trattamento adeguato.
- La procedura di aferesi con la LW-02 Column non deve essere avviata in caso di evidenza di ipocalcemia o ipercalcemia. Eventuali condizioni di ipocalcemia o ipercalcemia devono essere corrette prima dell'inizio della procedura.

- La LW-02 Column deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie di base o pregresse che potrebbero subire riacutizzazioni in seguito al trattamento come:
  - disturbi in cui lo spostamento acuto di liquidi potrebbe far precipitare un'insufficienza cardiaca congestizia;
  - disfunzione renale in cui l'espansione o la riduzione del volume di plasma potrebbe generare esiti avversi;
  - ipotensione clinicamente significativa o borderline in cui un ulteriore calo della pressione arteriosa potrebbe essere dannoso;
  - vasculopatia significativa in cui un calo della pressione arteriosa potrebbe determinare l'insorgenza di significative anomalie fisiologiche post-ostruzione;
  - patologia intracranica confermata o sospetta in cui spostamenti di liquido o alterazioni pressorie potrebbero esacerbare la patologia di base a carico del sistema nervoso centrale;
  - grave anemia (ematocrito <27%, emoglobina <9 g/dl)
  - infezione sistemica;
  - pregresse anomalie del sistema di coagulazione o recente anamnesi di eventi trombotici o tromboembolici che potrebbero far aumentare il rischio di coagulazione del sistema extracorporeo o scatenare eventi trombotici o tromboembolici.
- In base agli attuali dati di sicurezza clinici, il trattamento con LW-02 Column non deve eccedere due (2) volemie plasmatiche per singola procedura ed il trattamento non deve essere effettuato per più di tre (3) volte alla settimana; ogni singolo trattamento non deve avere una durata superiore alle 6 ore.

## **POTENZIALI EFFETTI AVVERSI**

La maggior parte degli eventi avversi riferiti in associazione alle procedure di aferesi con la LW-02 Column sono quelli associati a qualsiasi procedura che comporti la circolazione sanguigna extracorporea, il trattamento del plasma o un accesso vascolare centrale. Tali procedure comportano rischi intrinseci quali infezione, perdita di sangue dall'apparecchiatura o dal tubo, emorragia causata da uso improprio di soluzioni anticoagulanti, danni agli eritrociti e alle piastrine indotti dal processo di centrifugazione per la separazione del plasma e cattiva gestione dell'equilibrio elettrolitico, con esiti di ipertensione o ipotensione.

I potenziali effetti avversi che potrebbero essere considerati prevedibili in associazione alle procedure di aferesi terapeutica ma non correlati al trattamento con la LW-02 Column includono:

- affaticabilità
- anemia
- angina/dolore toracico
- ansia
- brividi
- cefalea
- coagulopatia
- contrazioni o crampi muscolari
- diaforesi
- dispnea
- ematoma
- embolia gassosa
- emolisi
- fastidio/dolore nel sito di iniezione/del catetere
- febbre
- guasto del dispositivo
- inadeguata separazione dei fluidi
- infezione
- ipercalcemia o ipocalcemia
- iperkaliemia
- ipertensione o ipotensione
- iperventilazione
- ipogammaglobulinemia
- ipomagnesemia
- nausea e vomito
- orticaria
- parestesia digitale e/o facciale
- pericolo di shock elettrico
- prurito
- reazione allergica
- reazione vasovagale
- sensazione di testa leggera
- sincope/svenimento
- squilibrio elettrolitico
- trombocitopenia
- trombosi nel paziente e nel dispositivo
- vampate/macchie cutanee

L'aferesi terapeutica, incluso l'utilizzo di colonne extracorporee, è associata al potenziale di rimozione di componenti e sostanze non target nel sangue (ad es. immunoglobuline, farmaci, elettroliti, fattori della coagulazione ecc.) tramite adsorbimento non specifico o nell'ambito della procedura di aferesi generale. Benché la LW-02 Column sia progettata per essere altamente specifica e selettiva nel legare gli sTNF-R e limitare il rischio di rimozione di componenti e sostanze del sangue non target, è comunque possibile che tale rimozione si verifichi. Gli effetti a lungo termine di tale rimozione non sono stati valutati in maniera esaustiva. Ad oggi non esistono evidenze di legami off-target, di attivazione del complemento o di sindrome da rilascio delle citochine osservati nell'ambito delle indagini cliniche.

## EVENTI AVVERSI

Sebbene LW-02 Column sia attualmente indicata per l'uso nei casi di carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) refrattario di stadio avanzato, Immunicom, Inc. sta effettuando ulteriori sperimentazioni cliniche per la stessa colonna in altri tipi di tumori (cancro del polmone non a piccole cellule, melanoma, carcinoma a cellule renali). I dati sugli eventi avversi elencati di seguito includono dati generati da tutte le sperimentazioni cliniche in corso, compresa quella per TNBC. La maggioranza degli eventi avversi osservati in associazione all'uso della LW-02 Column è comune nei pazienti sottoposti a terapia di circolazione extracorporea. In base alle evidenze cliniche acquisite, non esistono indicazioni dalle quali emerga che la LW-02 Column incida sulla frequenza o sull'intensità di tali effetti collaterali. Inoltre, il collegamento dei tubi richiede una serie di manovre che aumentano il rischio di contaminazione e il potenziale di infezione. Sono possibili ulteriori reazioni di ipersensibilità (e allergiche), dato che i pazienti sono esposti a una quantità maggiore di biomateriali.

I dati generati da tre studi clinici (più di 1600 trattamenti) evidenziano che il trattamento con il dispositivo di varie forme oncologiche ha un profilo di sicurezza coerente e ben tollerato. Nell'ambito degli studi clinici, quando la terapia con LW-02 Column è stata somministrata in esclusiva o in combinazione con chemioterapia o immunoterapia, sono stati registrati 777 eventi avversi (AE) emergenti dal trattamento. I 10 AE più comuni riportati sono stati anemia (15,6%), neutropenia (5,7%), vomito (4,1%), trombocitopenia (4,0%), affaticabilità (3,6%), brividi (3,5%), ipokaliemia (3,0%), prolungamento del tempo di tromboplastina

parziale attivata (2,0%), dispnea (2,0%) e ipercalcemia (2,0%). Dei 777 AE osservati, 49 (6,3%) sono stati considerati correlati da un nesso possibile, probabile o causale al trattamento con la LW-02 Column. Di questi eventi, l'anemia, i brividi, l'ipokaliemia, la piressia e l'ipocalcemia sono stati i 5 più frequenti, con 32 eventi su 49 (65%). Altri eventi sono stati riportati in 2 o meno casi.

Inoltre, 99 dei 777 AE soddisfacevano i criteri di classificazione come eventi avversi gravi (SAE). Cinque (5) SAE, anemia, versamento pleurico, dispnea, polmonite e infezioni correlate al dispositivo, sono stati responsabili di 51 dei 99 eventi (52%). Altri SAE, fra cui mal di schiena, diarrea, affaticabilità (secondaria ad anemia) e pancitopenia, sono stati riportati non più di 2 volte. Dei 99 SAE, solo 10 (circa il 10%) sono stati considerati correlati al trattamento con la LW-02 Column, di cui 4 riconducibili ad anemia e un caso ciascuno di ulcera erosiva gastrica, riacutizzazione di BPCO, versamento pleurico, affaticabilità (secondaria ad anemia), dispnea (associata a insufficienza respiratoria) e trombosi venosa profonda.

Le alterazioni dei parametri ematologici (e del profilo ematochimico) sono rischi associati alla tecnica di aferesi. Le alterazioni che si producono a livello ematologico, tra cui anemia, neutropenia e trombocitopenia, possono essere correlate da un nesso causale anche a una neoplasia maligna di base e/o ai noti profili di tossicità dei farmaci chemioterapici. Inoltre il trattamento con la LW-02 Column potrebbe potenziare la tossicità ematologica dei farmaci chemioterapici (ad es. paclitaxel, carboplatino, gemcitabina, irinotecano, ecc.), ma questo effetto additivo non è stato confermato.

Il trattamento con la LW-02 Column sembra sicuro e ben tollerato e non è noto che comporti un rischio significativo in termini di (S)AE correlati al dispositivo; la possibilità di tali eventi, anche di esiti fatali causati dal trattamento con la colonna, non può essere esclusa del tutto.

La LW-02 Column è in corso di valutazione in monoterapia e in combinazione con chemioterapia e immunoterapia, ma non è ancora stata valutata in combinazione ad altre modalità di trattamento oncologico. Inoltre, il trattamento con la LW-02 Column può causare effetti collaterali non noti che potrebbero non essere distinguibili dagli effetti collaterali causati da chemioterapia o immunoterapia o da altri farmaci che altresì agiscono sul sistema immunitario.

## ISTRUZIONI PER L'USO

La LW-02 Column trova impiego insieme al sistema di aferesi Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.). La LW-02 Column deve essere collegata al circuito di plasma secondario.

### 1. UTILIZZO E MANUTENZIONE DELLA COLONNA

La LW-02 Column deve essere maneggiata con cura. Non usare in presenza di segni di danneggiamento della confezione sterile o di tappi allentati o non collegati. Qualsiasi manovra effettuata sulla LW-02 Column e le operazioni di collegamento dei tubi devono essere sempre effettuate in asepsi.

Conservare la LW-02 Column refrigerata a un intervallo di temperatura di 2-8 °C (ma non congelare la sospensione). Prima dell'uso, rimuovere la colonna dal luogo di conservazione a freddo e attendere che raggiunga la temperatura ambiente.

Prima di collegare la LW-02 Column al set di tubi del sistema di aferesi Spectra Optia®, capovolgerla delicatamente più volte per consentire una risospensione uniforme del letto di microsferi all'interno della colonna. Riempire e lavare la colonna prima dell'uso: vedere **PROCEDURA DI PREPARAZIONE DELLA COLONNA (RIEMPIMENTO E LAVAGGIO)**.

Tenere la colonna al riparo da fonti di calore e radiazione.

La LW-02 Column è un dispositivo monouso. Non risterilizzarla né riutilizzarla.

## 2. MATERIALE OCCORRENTE

Tabella 1 - Materiali e finalità\*

QUANTITÀ	Materiale	Finalità
In dotazione:		
1	LW-02 Column	Estrazione di sTNF-R dal plasma
Non in dotazione, ma necessari:		
1	Supporto della colonna	Fissa la LW-02 Column in posizione verticale al sistema di aferesi durante il trattamento.
2	Sacca per rifiuti con capacità minima totale di 1 L di fluidi	Raccoglie la soluzione fisiologica usata per il risciacquo/riempimento della LW-02 Column, non destinata all'infusione nel paziente e il risciacquo post-trattamento. Da smaltire come rifiuto a rischio biologico.
1 L	Soluzione fisiologica normale (0,9%) a temperatura ambiente	Riempimento pre-trattamento (1 L), risciacquo post-trattamento (200 mL), se necessario.
1	Rubinetto	Per il controllo del flusso di uscita della LW-02 Column dalla sacca per rifiuti durante l'operazione di lavaggio della linea di plasma di ritorno durante il trattamento.

*\*Ai fini della corretta configurazione del sistema di aferesi servono altri materiali. Vedere i consigli forniti nelle istruzioni per l'uso del fabbricante per il sistema di aferesi specifico in uso.*

## 3. CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE

Il processo di aferesi prevede la separazione meccanica di plasma e frazioni cellulari da sangue intero. Un adeguato trattamento di anticoagulazione del circuito extracorporeo del sistema di aferesi garantisce che il flusso di sangue nel circuito sia adeguato durante la procedura e che non si formino coaguli nel circuito extracorporeo. L'utilizzatore deve attenersi ai consigli sul trattamento anticoagulante forniti nelle istruzioni per l'uso del fabbricante del sistema di aferesi specifico in uso, al fine di garantire l'utilizzo di un metodo anticoagulante adeguato durante la procedura. L'impiego della soluzione anticoagulante ACD-A si predilige generalmente agli altri anticoagulanti. Se trova impiego l'ACD-A, dovranno essere monitorati i livelli di calcio ionizzato e, in presenza di segni e sintomi di ipocalcemia e ipercalcemia, tali condizioni dovranno essere trattate adeguatamente. Prima e/o durante la procedura deve essere somministrata un'adeguata integrazione profilattica di calcio (e.v. o orale).

La prescrizione dell'anticoagulante da usare è responsabilità del medico curante e tutto il personale coinvolto nell'esecuzione di procedure di aferesi deve acquisire familiarità con quanto riportato nel foglio illustrativo del prodotto del fabbricante dell'anticoagulante prima dell'uso.

## 4. PROCEDURA DI PREPARAZIONE DELLA COLONNA (RIEMPIMENTO E LAVAGGIO)

1. Rimuovere la colonna dal luogo di conservazione a freddo e attendere che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.
2. Ispezionare e verificare che la confezione sia integra e che la LW-02 Column non sia danneggiata e non presenti perdite. Non usare in presenza di segni di danneggiamento della confezione o di tappi allentati o non collegati.

3. Preparare il sistema di aferesi per procedere al riempimento con soluzione fisiologica in conformità alle istruzioni per l'uso del fabbricante. Se richiesto, usare i parametri definiti nella Tabella 2 per configurare il sistema di aferesi.
4. Aprire la busta in plastica contenente la LW-02 Column separando le 2 membrane all'estremità prevista per l'apertura.
5. Verificare che i due tappi degli attacchi laterali (posti sul lato della colonna) siano ben fissati alla colonna. NON RIMUOVERE i tappi degli attacchi laterali.
6. Il letto di microsfere della matrice legante potrebbe essersi separato o depositato durante la conservazione. Miscelare il contenuto della LW-02 Column capovolgendola delicatamente più volte, finché la matrice di legame non sia omogeneamente risospesa nel tampone di conservazione.
7. Operando in asepsi, rimuovere un tappo blu Luer e collegarvi la linea del tubo Luer di ingresso. Capovolgere il dispositivo (per accertare che il flusso sia diretto dal basso verso l'alto), rimuovere l'altro tappo blu Luer, collegare il rubinetto e collegare il tubo Luer di uscita. La LW-02 Column è bidirezionale e consente l'utilizzo dell'una e dell'altra estremità a scelta per l'ingresso del liquido del plasma.
8. Fissare saldamente la LW-02 Column al sistema di aferesi in orientamento verticale (NON orizzontale), accertandosi che il flusso sia diretto dal basso verso l'alto.
9. Mettere da parte i tappi terminali Luer blu degli attacchi di ingresso e uscita della colonna.
10. Collegare la LW-02 Column in linea nel circuito del plasma secondario del sistema di aferesi, in conformità alle istruzioni per l'uso del fabbricante. Tuttavia, come pratica standard, **accertarsi che il plasma entri dalla base della colonna ed esca dalla parte superiore della colonna** (vale a dire che il liquido che scorre nella LW-02 Column deve sempre essere diretto verso l'alto).
11. Riempire e lavare la LW-02 Column con 1 L di soluzione fisiologica normale allo 0,9%. Accertarsi che la LW-02 Column e i tubi del circuito del plasma non presentino perdite. Effettuare un esame visivo volto a verificare che tutta l'aria sia stata espulsa dalla colonna e da tutti i tubi del circuito del plasma.

## 5. PROCEDURA

1. Preparare il sistema di aferesi Spectra Optia® in conformità alle istruzioni per l'uso del fabbricante. Usare i parametri definiti nella Tabella 2 per configurare i parametri operativi della LW-02 Column specifici della procedura.
2. Assicurare che il/i catetere/i del paziente sia/siano correttamente collegati alle linee di ingresso e uscita del sistema di aferesi.
3. Avviare la procedura.
4. Regolare opportunamente le velocità di flusso in base alla tolleranza del paziente e ai parametri specificati nella Tabella 2. Gestire l'anticoagulazione (compresa l'eventuale integrazione di calcio utilizzata) come prescritto e in conformità alle istruzioni per l'uso del sistema di aferesi. La velocità di flusso del plasma non deve superare i 50 mL/min.
5. Monitorare la procedura e osservare le condizioni generali del paziente, anche misurando periodicamente i segni vitali in base alla prassi operativa standard (SOP) in uso presso l'istituto.
6. Al termine della procedura, seguire le istruzioni del sistema di aferesi e/o quanto indicato dal medico per restituire i componenti cellulari e il plasma rimasti al paziente, con l'opzione di sciacquare la colonna con 200 mL di soluzione fisiologica allo 0,9%.
7. Quando la procedura è completa, seguire le istruzioni del sistema di aferesi per terminare la procedura e scollegare i tubi dal paziente.

**Tabella 2 - Parametri operativi specifici della procedura**

<b>Parametro</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Valore</b>	
Volumi di plasma trattati	Target ciclo primario. Numero dei volumi di plasma del paziente da trattare.	2,0	Volumi di plasma
Volume da deviare per il riempimento	Volume della LW-02 Column, che coincide con il volume del plasma usato per lo spostamento del liquido usato per il riempimento della LW-02 Column.	25	mL
Limite di allarme della pressione del plasma (notifica)	Limite al quale l'operatore riceve l'avviso di aumento della pressione nella linea del plasma.	200	mmHg
Limite di allarme della pressione del plasma (massimo)	Limite al quale si attiva l'allarme di pressione della linea del plasma.	250	mmHg
Limite di velocità (massima) di flusso del plasma	L'intervallo ottimale di velocità di flusso del plasma è 40-50 mL/min.	50	mL/min
Velocità di flusso di riempimento e lavaggio	Velocità di flusso della soluzione fisiologica normale per il lavaggio della colonna	≤100	mL/min

## **6. PROCEDURA POST-TRATTAMENTO**

1. Quando la procedura è completa, seguire le istruzioni del sistema di aferesi per terminare la procedura e scollegare i tubi dal paziente.
2. Inserire la LW-02 Column in una sacca per rifiuti a rischio biologico e smaltirla in conformità alle procedure operative standard (SOP) per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico e dei prodotti ematici in uso presso l'istituto di riferimento.

## **7. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE**

Monitorare i parametri vitali del paziente prima, durante e dopo la procedura per circa 60 minuti o in base alla procedura operativa standard (SOP) dell'istituto e alle indicazioni del medico.

## SIMBOLI ISO UTILIZZATI SULL'ETICHETTATURA DEL PRODOTTO

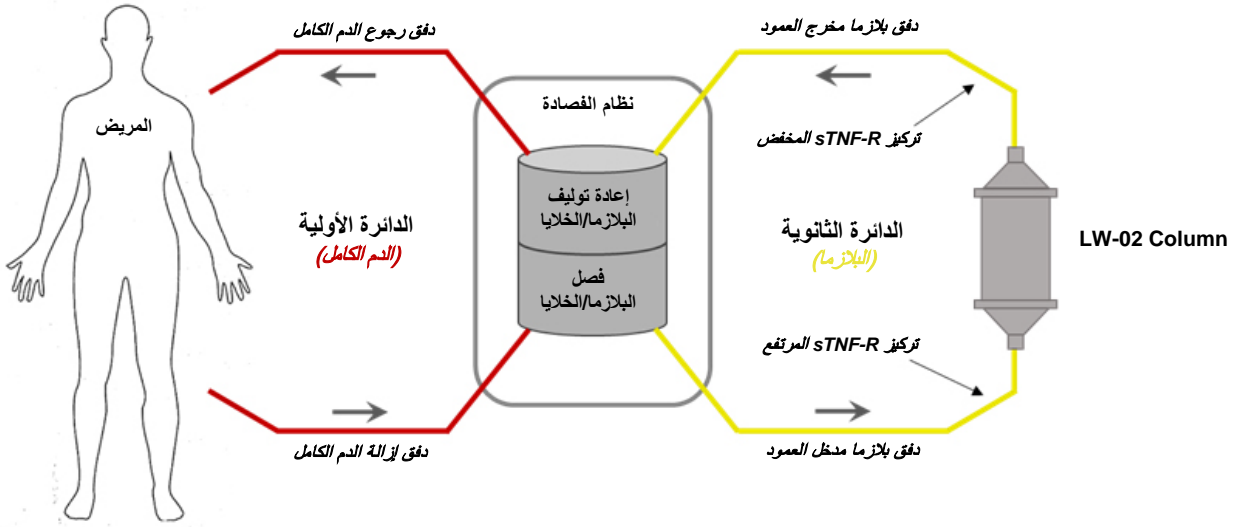
	Fabbricante		Non risterilizzare
	Mandatario		Non usare se il sistema di barriera sterile del prodotto o la sua confezione sono compromessi
	Data di fabbricazione		Fragile, maneggiare con cura
	Data di scadenza		Tenere al riparo da fonti di calore e radioattive
	Codice di lotto		Limite di temperatura
	Numero di serie		Non riutilizzare
	Apirogeno		Consultare le istruzioni per l'uso
	Sterilizzato con radiazioni		Attenzione
	Filtro per liquidi con dimensione dei pori		Importatore
	Sistema a barriera sterile singola		Numero di catalogo del fabbricante
	Dispositivo medico		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Cracovia, Polonia
			

## تعليمات الاستخدام LW-02 Column

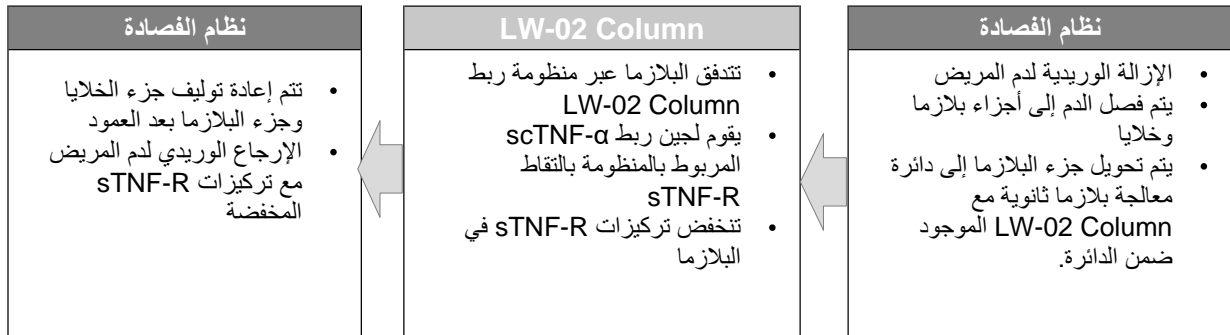
### وصف العمود

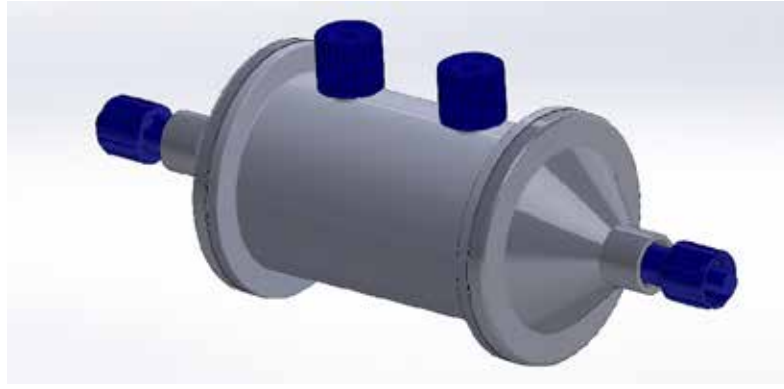
LW-02 Column عبارة عن عمود تجاذب بالامتزاز المناعي ينزع بشكل انتقائي مستقبلات عامل نخر الورم القابلة للذوبان (sTNF-Rs) من البلازما البشرية بإجراء فصادة خارج الجسم (Immunopheresis®). يحتوي العمود على منظومة ربط مستهدفة لالتقاط مستقبل عامل نخر الورم القابل للذوبان 1 (sTNF-R1)، مستقبل عامل نخر الورم القابل للذوبان 2 (sTNF-R2)، والمشار إليهما معًا باسم عوامل نخر الورم القابلة للذوبان (sTNF-Rs)، والموجودة ضمن أسطوانة بولي كربونات متوافقة حيويًا مع منافذ سوائل ذات قفل لور وأغطية طرفية. تتكون منظومة الربط من لجين ربط عامل نخر الورم ألفا أحادي السلسلة (TNF- $\alpha$ ) مسجل الملكية (scTNF- $\alpha$ ) عديد البيبتيد والمتصل بشكل تساهمي مع حبات الأغاروز الخاملة. لكل عمود سعة داخلية اسمية بمقدار 33 ملتر تحتوي على فراش حبات بسعة 15 ملتر من المنظومة الرابطة و15 ملتر من منظم التخزين (إجمالي محلول بحجم 30 ملتر).

LW-02 Column مخصص للاستخدام بالاقتران مع نظام الفصادة Spectra Optia® (من Terumo BCT, Inc.) والذي يستخدم تقنيات فصل البلازما بالطرد المركزي التي تسمح بالمعالجة الثانوية للبلازما واستخدام LW-02 Column ضمن الدائرة الثانوية. الوصلة بين LW-02 Column ونظام الفصادة موضحة في الشكل 1. يوفر الشكل 2 صورة LW-02 Column.



الشكل 1 - الوصلة بين LW-02 Column ونظام الفصادة





الشكل 2 - LW-02 Column

### الغرض المخصص / دواعي الاستخدام

LW-02 Column مخصص للاستخدام مع نظام فصادة Spectra Optia® (من Terumo BCT, Inc.) لنزاع مستقبلات عامل نخر الورم القابلة للذوبان (sTNF-Rs) 1 و 2 من بلازما المرضى بعمر 18 عامًا فأكثر من المصابين بسرطان ثدي متقدم مقاوم ثلاثي السلبية. إلا أن النجاعة السريرية لعمود LW-02 Column لم تثبت بعد. حيث لا تزال الأبحاث السريرية التي تقيم النجاعة السريرية لعمود LW-02 Column لدواعي الاستخدام هذا جارية.

### موانع الاستخدام

- يمنع استخدام LW-02 Column مع المرضى:
- الذين يمنع لهم علاج الدورة الدموية خارج الجسم. مثل المرضى المصابين بقصور قلبي حاد (تصنيف جمعية نيويورك لأمراض القلب 3/4)، أو خلال 3 شهور من احتشاء عضلة القلب الحاد، أو عدم انتظام ضربات القلب غير المستقر أو الذبحة الصدرية غير المستقرة، اضطراب نوبات حاد أو انخفاض أو ارتفاع ضغط دم غير خاضع للسيطرة.
- الذين يتلقون حاليًا أدوية مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، حيث يمكن لإجراءات الدم خارج الجسم أن تسبب خطرًا يمكن أن يكون مهددًا للحياة.
- الذين لا يمكنهم احتمال إجراءات الفصادة العلاجية أو ظهرت عليهم حساسية مفرطة مصاحبة إما لعمود LW-02 Column أو الفصادة العلاجية.
- الذين يصعب الوصول إلى أوعيتهم لإجراء الفصادة بشكل ملائم.
- الحوامل أو من يصبحن حوامل أو يقمن حاليًا بالرضاعة الطبيعية.

### تحذيرات

- راجع دليل مشغل نظام الفصادة Spectra Optia® لتنبهات الاستخدام المتعلقة بالفصادة.
- ينبغي استخدام LW-02 Column فقط طبقًا لتعليمات الاستخدام هذه وتحت رعاية وإشراف طبيب أو مزود رعاية صحية آخر.
- يتم توفير LW-02 Column معقمًا. لا تستخدم LW-02 Column إذا كان الغلاف تالفًا أو كان ختم الكيس مفتوحًا حيث قد يفسد هذا تعقيم العمود.
- LW-02 Column مخصص للاستخدام مرة واحدة. لا تُعد استخدام العمود أو تُعد تعقيمه. يمكن أن تمثل إعادة استخدام العمود خطرًا صحيًا خطيرًا على المريض وقد تؤدي إلى عدوى جهازية أو مضاعفات أخرى.
- يتطلب LW-02 Column التهينة والشطف قبل الاستخدام، ويمكن شطفه (طبقًا لتوجيه الطبيب) في نهاية إجراء الفصادة لإعادة البلازما المتبقية في العمود إلى المريض - انظر استخدام وصيانة العمود وانظر إجراء تحضير العمود (التهينة والشطف).
- منع التخرثر خارج الجسم لدائرة الفصادة مطلوب طبقًا لتعليمات تشغيل مصنع نظام الفصادة.
- يتم استخدام LW-02 Column بالاقتران مع أنظمة الفصادة خارج الجسم التي تستخدم تقنيات فصل البلازما بالطرد المركزي التي تسمح بالمعالجة الثانوية للبلازما واستخدام LW-02 Column ضمن الدائرة الثانوية.
- ينبغي أن يتمتع المرضى بالوصول الملائم إلى أوعية تسمح بدفق دم يتجاوز 50 مللتر في الدقيقة.
- ينبغي مراقبة العلامات الحيوية، وفي حال ملاحظة أية تغيرات هامة سريريًا، ينبغي إيقاف العلاج و/أو تقديم رعاية الدعم الملائمة

- بناءً على رأي الطبيب.
- أوقف الإجراء في حالة فشل أو تعطل LW-02 Column أو نظام الفصادة.
- في حال حدوث تفاعلات ضائرة تتطلب إنهاء العلاج باستخدام LW-02 Column، ينبغي عدم مواصلة العلاج حتى يقرر الطبيب ذلك.
- يُعطى عمود Immunopheresis LW-02 Column بشكل متقطع ويستمر العلاج بمتوسط مدة 3 ساعات. يجب ألا تتجاوز مدة العلاج الواحد 6 ساعات ويجب ألا تتجاوز المدة الإجمالية أكثر من 720 ساعة. قد يزيد الاستعمال فوق هذه المدة من خطر السمية الجينية المحتمل.
- على سبيل المثال، مع متوسط مدة العلاج البالغة 3 ساعات لكل إجراء، فإن المريض الذي يتلقى 3 علاجات أسبوعياً (مما يؤدي إلى 156 إجراءً على مدار عام واحد) سيتعرض بشكل تراكمي لـ  $\text{scTNF-}\alpha$  لمدة 468 ساعة على مدار عام واحد (أقل من الحد الأقصى الموصى به لوقت الاتصال البالغ 720 ساعة).

### التدابير الوقائية

- يتطلب الاستخدام الآمن والفعال لعمود LW-02 Column أن يتبع المستخدم بحرص كلاً من تعليمات الاستخدام هذه وتعليمات التشغيل المزودة من قبل مصنع نظام الفصادة. اتصل بشركة Immunicom, Inc. عبر البريد الإلكتروني [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) للمزيد من التوجيه فيما يتعلق بمشاكل محددات الإعداد المحددة هنا أو مشاكل LW-02 Column.
- ينبغي اتباع تقنيات التعقيم في كل الأوقات لضمان الحفاظ على سلامة المريض وعلى جودة المنتج.
- قبل بدء العلاج بعمود LW-02 Column، افحص كل الخطوط الوريدية، وخطوط الدم ومعالجة البلازما للتأكد من عدم انسدادها. راقب LW-02 Column وأطقم الأنابيب لكل من الدائرتين الأولية والثانوية لملاحظة أية تسريبات أثناء تهيئة وشطف LW-02 Column وطوال الإجراء.
- إذا تم استخدام محلول سترات الديكستروز المضاد للتخثر، محلول أ (ACD-A) مضاداً للتخثر، فإن مكمل الكالسيوم يكون إلزامياً، وينبغي مراقبة مستويات الكالسيوم المؤين بحسب الحاجة، كما ينبغي علاج المرضى الذين تظهر عليهم علامات انخفاض أو فرط الكالسيوم بالشكل الملائم.
- ينبغي عدم بدء إجراء فصادة LW-02 Column إذا ظهر على المريض دليل على انخفاض أو فرط الكالسيوم. ينبغي تصحيح انخفاض أو فرط الكالسيوم قبل بدء الإجراء.
- ينبغي استخدام LW-02 Column بحذر مع المرضى المصابين بحالات كامنة أو مسبقة يمكن أن تتفاقم مع العلاج، مثل:
  - الاضطرابات التي يسبب فيها الانتقال الحاد للسوائل بتسرع الإصابة بفشل القلب الاحتقاني
  - قصور أداء الكلى حيث يمكن أن تكون زيادة أو انخفاض حجم البلازما ضارة
  - انخفاض الضغط الواضح سريريًا أو الانخفاض الحدي حيث يمكن أن يكون أي انخفاض إضافي في ضغط الدم ضاراً
  - المرض الوعائي الواضح حيث يمكن للانخفاض في ضغط الدم أن يؤدي إلى تشوهات فسيولوجية واضحة بعد الانسداد
  - مرض مؤكد أو مشتبه به داخل الجمجمة حيث يمكن لانتقالات السوائل أو تغيرات الضغط أن تفاقم من مشكلة الجهاز العصبي المركزي الكامنة
  - الأنيميا الحادة (هيماتوكريت > 27%، هيموغلوبين > 9 غم/ديسيلتر)
  - العدوى الجهازية
  - التشوهات المسبقة في نظام تخثر الدم أو تاريخ حديث من حوادث الجلطات الدموية أو الانصمام التجلطي والتي يمكن أن تزيد من خطر التخثر في النظام خارج الجسم أو أن تسبب حوادث الجلطة الدموية أو الانسداد التجلطي.
- بناءً على بيانات السلامة الطبية الحالية، ينبغي للعلاج باستخدام LW-02 Column ألا يُعالج أكثر من حجمي بلازما في إجراء واحد وينبغي ألا يُجرى العلاج أكثر من ثلاث (3) مرات في الأسبوع مع علاج واحد لا تتجاوز مدته 6 ساعات.

## الآثار المعاكسة المحتملة

تشمل معظم الأحداث المعاكسة المبلغ عنها مع إجراءات الفصادة باستخدام LW-02 Column تلك المصاحبة لأي إجراء يشمل دورة الدم خارج الجسم، أو معالجة البلازما، أو يتطلب الدخول من الأوعية المركزية. تحمل الإجراءات المماثلة مخاطر ملازمة مثل العدوى، أو فقد الدم من تسريبات المعدات أو الأنابيب، أو النزف نتيجة الاستخدام غير الملائم لمضادات التخثر، أو تلف خلايا الدم الحمراء والصفائح من عملية فصل البلازما بالطرد المركزي، وخلل إدارة توازن السوائل المؤدي إلى ارتفاع أو انخفاض الضغط.

تشمل الآثار المعاكسة المحتملة التي قد تعتبر متوقعة مع إجراءات الفصادة العلاجية ولكنها لا ترتبط بالعلاج باستخدام LW-02 Column:

- |   |                                  |                           |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| . الاحمرار/التبقع                       | . الحكمة                         | . فرط التنفس              |
| . ارتفاع أو انخفاض ضغط الدم             | . الحمى                          | . فرط أو نقص كالسيوم الدم |
| . الإعياء                               | . خدر الأصابع أو الوجه أو كليهما | . فرط بوتاسيوم الدم       |
| . الإغماء                               | . خطر الصدمة الكهربائية          | . فشل الجهاز              |
| . انحلال الدم                           | . خلل اتزان السوائل              | . قِصْر النفس             |
| . الانزعاج/الألم في موقع الحقنة/القسطرة | . الدوخة                         | . قلة الصفائح             |
| . الانصمام الهوائي                      | . الذبحة/ألم الصدر               | . الفلق                   |
| . الانفصال غير الكافي للسوائل           | . رد الفعل التحسسي               | . نقص غاما غلوبولين الدم  |
| . الأنيميا                              | . رد الفعل الوعائي المبهم        | . نقص مغنيسيوم الدم       |
| . تجلط الدم                             | . الرعشات                        | . الورم الدموي            |
| . تجلط الدم في المريض والجهاز           | . الشرى                          |                           |
| . التعرق                                | . الصداع                         |                           |
| . تقلص أو تشنج العضلات                  | . العدوى                         |                           |
|   | . الغثيان والقيء                 |                           |

تحمل الفصادة العلاجية، بما في ذلك استخدام الأعمدة خارج الجسم، احتمال نزع مكونات ومواد الدم غير المستهدفة (مثل الغلوبولينات المناعية، أو العقاقير، أو الإلكتروليتات، أو عوامل التخثر، وما إلى ذلك) من خلال الامتزاز غير المحدد أو باعتباره جزءاً من إجراء الفصادة العام. في حين أن LW-02 Column مصمم ليكون عالي التخصص والانتقائية في ربط stNF-Rs للحد من خطر نزع مكونات ومواد الدم غير المستهدفة، هناك احتمال النزع غير المقصود لمكونات ومواد الدم الأخرى. لم يتم تقييم الآثار طويلة الأمد لإزالة تلك المواد بشكل كامل. حتى تاريخه، ليس هناك دليل تمت ملاحظته في الأبحاث السريرية على الربط غير المستهدف، أو تنشيط البروتينات المتممة، أو متلازمة إطلاق السابتوكينات.

## الأحداث المعاكسة

مع أن دواعي استخدام LW-02 Column الحالية هي سرطان الثدي ثلاثي السلبية (TNBC) المتقدم المقاوم للعلاج، فإن Immunocom, Inc. تُجري تجارب طبية إضافية بنفس العمود على أنواع أخرى من السرطان (سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة والورم الميلانيني وسرطان الخلايا الكلوية). تشمل بيانات الأحداث المعاكسة الموضحة أدناه بيانات ناتجة عن جميع التجارب السريرية الجارية، متضمنة سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة. معظم الأحداث المعاكسة التي تمت ملاحظتها مع LW-02 Column شائعة في المرضى الذين يخضعون لعلاج خارج الجسم. بناءً على الأدلة السريرية المتراكمة، ليس هناك دليل على أن LW-02 Column يؤثر على مدى تكرار أو شدة هذه الآثار الجانبية. بالإضافة إلى ذلك، تتطلب وصلات الأنابيب مناوئتها مما يزيد من خطر التلوث واحتمال العدوى. يحتمل حدوث ردود فعل فرط حساسية (وأرجية) أخرى بحكم تعرض المرضى لمواد حيوية إضافية.

تظهر البيانات الناشئة عن ثلاث تجارب سريرية (أكثر من 1600 علاج) أن العلاج باستخدام الجهاز بين حالات السرطان المختلفة يتمتع ببروفيل سلامة متنسق وجيد التحمل. خلال التجارب، حيث تم استخدام علاج LW-02 Column بمفرده أو في توليفة مع العلاج الكيميائي أو العلاج المناعي، كان هناك 777 حدثًا معاكسًا (AEs) طارئًا للعلاج. شملت أبرز 10 أحداث معاكسة أكثر إبلاغًا: الأنيميا (15.6%)، نقص العدلات (5.7%)، القيء (4.1%)، قلة الصفائح (4.0%)، الإعياء (3.6%)، الرعشات (3.5%)، انخفاض بوتاسيوم الدم (3.0%)، تنشيط إطالة وقت الثرومبوبلاستين الجزئي (2.0%)، ضيق التنفس (2.0%)، وفرط كالسيوم الدم (2.0%). من بين الـ 777 حدثًا معاكسًا الذين تمت ملاحظتهم، كان هناك 49 (6.3%) حدثًا اعتُبروا ذوو صلة ممكنة أو محتملة أو سببية بالعلاج باستخدام LW-02 Column. من بين هذه الأحداث، كان كل من الأنيميا، والرعشات، وانخفاض بوتاسيوم الدم، والحمى، وانخفاض كالسيوم الدم هي الأحداث الخمسة الأبرز التي مثلت 32 من 49 حدثًا (65%). تم الإبلاغ عن الأحداث الأخرى في حالتين أو أقل.

بالإضافة إلى ذلك، استوفى 99 من الـ 777 حدثًا معاكسًا أيضًا معيار التصنيف باعتبارهم أحداثًا معاكسة خطيرة. مثلت خمسة (5) أحداث معاكسة خطيرة هي الأنيميا، والالتهاب الجنبى، وضيق التنفس، والعدوى المرتبطة بالجهاز 51 من 99 حدثًا (52%). تم الإبلاغ عن الأحداث المعاكسة الخطيرة الأخرى مرتين أو أقل، وشملت ألم الظهر، والإسهال، والإعياء (الثانوي للأنيميا)، وقلة الكريات الشاملة. من بين الـ 99 حدثًا معاكسًا خطيرًا، اعتُبر 10 فقط (~10%) مرتبطين بالعلاج باستخدام LW-02 Column مع 4 حالات أنيميا وحالة واحدة من كل من قرحة المعدة التآكلية، وتفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن، والالتهاب الجنبى، والإعياء (الثانوي للأنيميا)، وضيق التنفس (المصاحب لفشل التنفس)، وتجلط الأوردة العميقة.

التغيرات في المؤشرات الدموية (وكيمياء الدم) هي مخاطر مصاحبة للفصادة. يمكن للتغيرات الدموية، بما في ذلك الأنيميا ونقص العدلات وقلة الصفائح، أيضًا أن يتم ربطها بشكل عابر بالورم الخبيث الكامن و/أو بروفيولات السمية المعروفة لأدوية العلاج الكيميائي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للعلاج باستخدام LW-02 Column أن يقوي سمية الدم لأدوية العلاج الكيميائي (مثل باكليتاكسيل، وكربوبلاتين، وجيمسيتابين، وأيرينوتيكان، وما إلى ذلك)، إلا أنه لم يتم التحقق من هذا الأثر الإضافي.

يبدو العلاج باستخدام LW-02 Column آمنًا ويمكن تحمله جيدًا، وليس معروفًا عنه التسبب بخبر كبير من الأحداث المعاكسة الخطيرة المرتبطة بالجهاز، علمًا بأنه لا يمكن استبعاد احتمال وقوع مثل تلك الأحداث استبعادًا كاملاً، بما في ذلك احتمال الوفاة الناتجة عن العلاج باستخدام العمود.

يخضع LW-02 Column للدراسة عند استخدامه كعلاج أحادي وفي توليفة مع العلاج الكيميائي والمناعي، ولكنه لم يخضع بعد للتقييم في توليفة مع أشكال العلاج الأخرى المضادة للسرطان. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للعلاج باستخدام LW-02 Column أن يسبب آثارًا جانبية غير معروفة قد تكون غير قابلة للتمييز عن الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج الكيميائي أو المناعي أو الأدوية الأخرى التي تؤثر أيضًا على الجهاز المناعي.

## تعليمات التشغيل

يُستخدم LW-02 Column بالاقتران مع نظام الفصادة Spectra Optia® (من Terumo BCT, Inc.) ينبغي وصل LW-02 Column بدائرة البلازما الثانوية.

### 1. استخدام وصيانة العمود

ينبغي مناولة LW-02 Column بحرص. لا تستخدمه إذا كان الغلاف المعقم تالفًا أو إذا بدت أية أغطية مرتخية أو منزوعة. استخدم دائمًا تقنية تعقيم عند مناولة LW-02 Column وعند إجراء كل وصلات الأنابيب.

خزن LW-02 Column باردًا في نطاق 2 إلى 8° مئوية (ولكن لا تجمّد المعلق). قبل استخدام العمود، أخرجه من التخزين البارد واسمح له بالوصول إلى درجة الحرارة المحيطة (درجة حرارة الغرفة).

قبل وصل LW-02 Column بطقم أنابيب نظام الفصادة Spectra Optia®، اقلب العمود برفق عدة مرات لتمكين إعادة مزج معلق فراش الحبات بشكل متناسق في العمود. هيئ العمود واشطفه قبل الاستخدام - انظر إجراء تحضير العمود (التهيئة والشطف).

احم العمود من مصادر الحرارة والإشعاع.

LW-02 Column هو جهاز مخصص للاستخدام مرة واحدة فقط. لا تعاود تعقيمه أو استخدامه.

### 2. المستلزمات المطلوبة

#### الجدول 1: اللوازم والغرض منها\*

الكمية	اللوازم	الغرض منها
اللوازم المضمنة:		
1	LW-02 Column	نزع sTNF-Rs من البلازما
اللوازم غير المضمنة، ولكنها مطلوبة:		
1	كثيفة تعليق العمود	يثبت LW-02 Column بنظام الفصادة في الوضع القائم أثناء الإجراء.
2	كيس نفايات يستطيع حمل 1 لتر على الأقل من السوائل بالمجمل	يجمع المحلول الملحي المستخدم لشطف/تهيئة LW-02 Column، وغير المخصص لحقنه في المريض، كما يجمع مخرجات الشطف بعد العلاج. يتم التخلص من الكيس باعتباره نفاية خطرة حيويًا.
1 لتر	محلول ملحي عادي (0.9%) بدرجة الحرارة المحيطة	التهيئة قبل العلاج (1 لتر)، الشطف بعد العلاج (200 مللتر)، إذا لزم.
1	محبس غلق	للتحكم في دفع مخرج LW-02 Column إلى كيس النفايات أثناء الشطف أو إلى خط البلازما الراجع أثناء العلاج.

\* سيطلب المزيد من اللوازم لإعداد نظام الفصادة بشكل ملائم، يرجى الرجوع إلى التوصيات المزودة في تعليمات تشغيل المصنّع لنظام الفصادة المحدد قيد الاستخدام.

### 3. اعتبارات منع التخثر

تشمل عملية الفصادة الفصل الميكانيكي لأجزاء البلازما والخلايا عن الدم الكامل. سيضمن المنع الصحيح للتخثر لدائرة نظام الفصادة خارج الجسم أن يكون تدفق الدم

عبر الدائرة كافيًا أثناء الإجراء وألا يحدث تخثر في الدائرة خارج الجسم. ينبغي على المستخدم اتباع توصيات منع التخثر المزودة في تعليمات تشغيل المصنّع لنظام الفصادة المحدد قيد الاستخدام لضمان استخدام وسيلة منع التخثر الملائمة أثناء الإجراء. يفضل عمومًا استخدام محلول مضاد تخثر ACD-A عن مضادات التخثر الأخرى. إذا تم استخدام ACD-A، فينبغي مراقبة مستويات الكالسيوم المؤين، وينبغي علاج المرضى الذين تظهر عليهم علامات وأعراض انخفاض و/أو ارتفاع الكالسيوم بشكل ملائم. ينبغي تقديم مكملات الكالسيوم الوقائية الكافية (وريدياً أو عبر الفم) إلى المريض إما قبل و/أو أثناء الإجراء.

يتحمل الطبيب المعالج مسؤولية وصف مضاد التخثر المستخدم، وينبغي أن يكون كل الموظفين المنخرطين في إجراءات الفصادة على دراية بنشرة المصنّع لمنتج مضاد التخثر قبل الاستخدام.

#### 4. إجراء تحضير العمود (التهيئة والشطف)

1. أخرج العمود من التخزين البارد واسمح له بالوصول إلى درجة حرارة الغرفة قبل الاستخدام.
2. افحص الغلاف وتحقق من أنه سليم وأن LW-02 Column غير تالف وأنه لا يسرب. لا تستخدمه إذا كان الغلاف تالفاً أو إذا بدت أية أغطية مرتخية أو منزوعة.
3. جهز نظام الفصادة لإجراء تهيئة بالمحلول الملحي طبقاً لتعليمات تشغيل المصنّع. إذا طُلب منك ذلك، استخدم المحددات الموضحة في الجدول 2 لضبط نظام الفصادة.
4. افتح الكيس البلاستيكي المحتوي على LW-02 Column بفصل الغشائين عن بعضهما من الطرف سهل الفتح.
5. تحقق من أن الغطائين الجانبيين المحتويين على منافذ (الواقعين على جانب العمود) متصلين بالعمود بإحكام. لا تنزع الأغطية الجانبية المحتوية على منافذ.
6. يمكن لفراش الحبات لمنظومة الربط أن ينفصل أو يتسرب أثناء التخزين. امزج محتويات LW-02 Column بقلبه برفق عدة مرات، حتى يعاد تعليق منظومة الربط بشكل متناسق في منظم التخزين.
7. باستخدام تقنية تعقيم، انزع غطاء ليور طرفياً أزرق واحداً، واصل منفذ السوائل بخط أنبوب مدخل ليور. قلب الجهاز (لتضمن التدفق من القاع إلى القمة) وانزع غطاء ليور الطرفي الأزرق الآخر، ثم وصل المحبس ووصل الطرف بأنبوب مخرج ليور. LW-02 Column ثنائي الاتجاه مما يسمح باستخدام أي من الطرفين كمدخل لسائل البلازما.
8. أحكم تثبيت LW-02 Column بنظام الفصادة في اتجاه رأسي (وليس أفقيًا)، لتضمن التدفق من القاع إلى القمة.
9. احفظ أغطية ليور الطرفية الزرقاء من منافذ مدخل ومخرج العمود.
10. وصل LW-02 Column بمحاذاة دائرة البلازما الثانوية في نظام الفصادة طبقاً لتعليمات تشغيل المصنّع. ولكن كممارسة القياسية، **تأكد من أن البلازما ستدخل قاع العمود وتخرج من قمة العمود** (أي أن دفع السائل عبر LW-02 Column سيكون دائماً نحو الأعلى).
11. هبئ واشطف LW-02 Column باستخدام 1 لتر من محلول ملحي عادي بتركيز 0.9%. تأكد من خلو LW-02 Column وأنابيب دائرة البلازما من التسريبات. تحقق بصرياً من خروج كل الهواء من العمود وكل الأنابيب في دائرة البلازما.

#### 5. الإجراء

1. جهز نظام الفصادة Spectra Optia® طبقاً لتعليمات تشغيل المصنّع. استخدم المحددات الموضحة في الجدول 2 لإعداد محددات تشغيل LW-02 Column الخاصة بالإجراء.
2. تأكد من وصل قسطنات المريض بالشكل الملائم بخطوط مدخل ومخرج نظام الفصادة.

3. ابدأ الإجراء.
4. عدّل معدلات الدفق اللازمة تبعًا لتحمل المريض والمحددات المحددة في الجدول 2. استعمل مضاد التخثر (بما في ذلك مكمل الكالسيوم في حال استخدامه) حسب وصفة الطبيب وطبقًا لتعليمات تشغيل نظام الفصادة. ينبغي ألا يتجاوز معدل دفق البلازما 50 مللتر/الدقيقة.
5. راقب الإجراء ولاحظ حالة المريض العامة، بما في ذلك قياس العلامات الحيوية بشكل دوري وطبقًا لإجراء التشغيل القياسي لمؤسستك (SOP).
6. في نهاية الإجراء، اتبع تعليمات أنظمة الفصادة و/أو أوامر الطبيب لإرجاع البلازما والمكونات الخلوية المتبقية إلى المريض، بما في ذلك خيار شطف العمود باستخدام 200 مللتر من المحلول الملحي بتركيز 0.9%.
7. عند إتمام الإجراء، اتبع تعليمات نظام الفصادة لإنهاء الإجراء وفصل الأنابيب عن المريض.

#### الجدول 2: محددات التشغيل المحددة للإجراء

القيمة		الوصف	المحدد
أحجام البلازما	2.0	هدف التشغيل الأولي. عدد الأحجام من بلازما المريض التي ستتم معالجتها.	أحجام البلازما المعالجة
مللتر	25	حجم LW-02 Column، والذي يمثل أيضًا حجم البلازما المستخدم للحلول محل السائل المستخدم لتهيئة LW-02 Column.	حجم تحويل التمهيد
مم زئبقي	200	الحد الذي يُبلغ عنده المشغل بزيادة الضغط في خط البلازما.	حد تنبيه ضغط البلازما (إشعار)
مم زئبقي	250	الحد الذي يصدر عنده تنبيه ضغط خط البلازما.	حد تنبيه ضغط البلازما (الأقصى)
مللتر/الدقيقة	50	نطاق معدل دفق البلازما المثالي هو 40 إلى 50 مللتر/الدقيقة.	حد معدل دفق البلازما (الأقصى)
مللتر/الدقيقة	≤ 100	معدل دفق المحلول الملحي العادي لشطف العمود	معدل دفق التهيئة والشطف

#### 6. إجراء ما بعد العلاج

1. عند إتمام الإجراء، اتبع تعليمات نظام الفصادة لإنهاء الإجراء وفصل المريض.
2. ضع LW-02 Column في كيس النفايات الخطرة حيويًا وتخلص من العمود طبقًا لإجراءات التشغيل القياسية (SOPs) للمؤسسة الخاصة بالتخلص من منتجات الدم والنفايات الخطرة حيويًا.

#### 7. مراقبة المريض

راقب علامات المريض الحيوية قبل وأثناء وبعد الإجراء لمدة 60 دقيقة تقريبًا أو طبقًا لإجراء التشغيل القياسي (SOP) للمؤسسة وأوامر الطبيب.

رموز ISO على ملصق المنتج

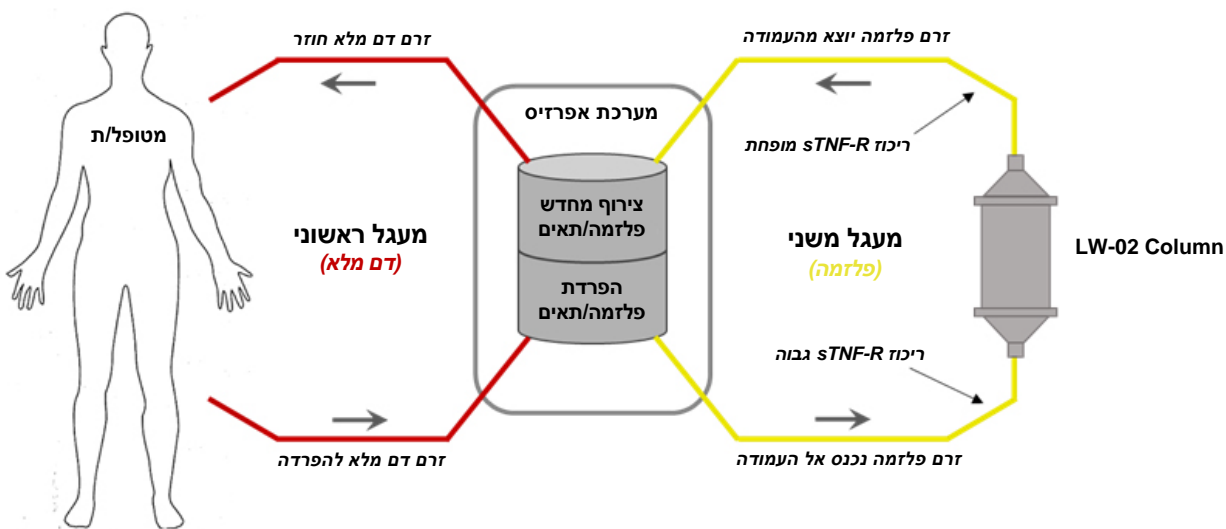
لا تُعدّ التعقيم		المصنّع	
لا تستخدمه إذا كان نظام عزل المنتج المعقم أو غلافه متضررًا		ممثّل معتمد	
قابل للكسر، ناوله بحرص		تاريخ التصنيع	
احمه من مصادر الحرارة والإشعاع		استخدمه قبل التاريخ	
حد درجة الحرارة		رمز الدفعة	
لا تُعدّ الاستخدام		الرقم التسلسلي	
راجع تعليمات الاستخدام		غير موأد للحمى	
تنبيه		معقم باستخدام الإشعاع	
المستورد		فلتر سوائل بحجم مسامي	
رقم كاتالوج المصنّع		نظام عزل معقم مفرد	
		جهاز طبي	
Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Poland		Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA	
			

## הוראות שימוש LW-02 COLUMN

### תיאור העמודה

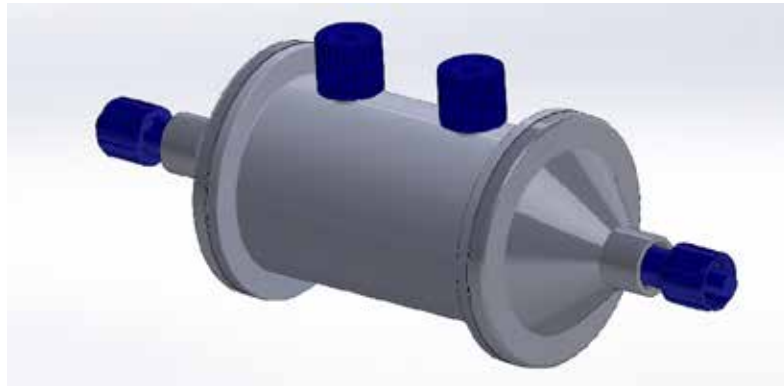
LW-02 Column היא עמודת זיקה עבור אימונו-אדסורבציה [immunoabsorption] אשר מסירה באופן סלקטיבי קולטני גורם נמק גידול מסיס (sTNF-Rs) מפלזמה אנושית באמצעות הליך אפרזיס חוץ גופי (Immunophoresis®). העמודה מכילה מטריצת קישור המכוננת ללכידת קולטן גורם נמק גידול מסיס 1 (sTNF-R1), קולטן גורם נמק גידול מסיס 2 (sTNF-R2), המכונים באופן קולקטיבי כגורמי נמק גידול מסיסים (sTNF-Rs), ומונחת בתוך גליל פוליקרבונט בעל תאימות ביולוגית עם פרטים בחיבור לואר לוק וסוגרים. מטריצת הקישור מכילה ליגנד מקשר קנייני מפוליפפטיד TNF- $\alpha$  חד שרשרתי (scTNF- $\alpha$ ), הקשור באופן קוולנטי לחרוזי אגארוז. בכל עמודה קיימת קיבולת פנימית נומינלית של 33 מ"ל המכילה 15 מ"ל שהם מצע החרוזים של מטריצת הקישור ו-15 מ"ל שהם בופר האחסון (סך הכול 30 מ"ל תמיסה).

LW-02 Column נועדה לשימוש משולב עם מערכת האפרזיס Spectra Optia®. מערכת אפרזיס זו משתמש בשיטות צנטריפוגליות להפרדת פלזמה ומאפשרת עיבוד שני של הפלזמה וכן את השימוש ב-LW-02 Column בטור בתוך מעגל העיבוד המשני. הממשק בין LW-02 Column ומערכת האפרזיס מתואר באיור 1. ניתן לראות תמונה של LW-02 Column באיור 2.



**איור 1 - הממשק בין LW-02 Column ומערכת האפרזיס**

מערכת אפרזיס	LW-02 Column	מערכת אפרזיס
<ul style="list-style-type: none"> <li>• שברי תאים ושברי פלזמה לאחר עיבוד העמודה מצורפים מחדש</li> <li>• החזרה ורידית של דם בעל ריכוזי sTNF-R מופחתים אל המטופל</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• הפלזמה זורמת דרך מטריצת הקישור של ה-LW-02 Column</li> <li>• sTNF-R נלכד על ידי הליגנד המקשר scTNF-<math>\alpha</math> הקשור למטריצה</li> <li>• ריכוזי sTNF-R בפלזמה הופחתו</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• נטילת דם מהמטופל בגישה ורידית</li> <li>• הדם מופרד לפלזמה ושברי תאים</li> <li>• שברי הפלזמה מוזרמים למעגל עיבוד פלזמה משני באמצעות ה-LW-02 Column הנמצאת בטור</li> </ul>



איור 2 - LW-02 Column

### מטרת השימוש / התוויות לשימוש

LW-02 Column מותווית לשימוש עם מערכת האפרזיס (Terumo BCT, Inc.) Spectra Optia® על מנת להסיר קולטני גורם נמק גידול מסיסים 1 (sTNF-Rs) ו-2 מפלזמה של מטופלים בגילאי 18 ומעלה הסובלים מסרטן השד מתקדם, עמיד השלילי לשלושת הסמנים. אולם, היעילות הקלינית של LW-02 Column עדיין לא הוכחה. מחקרים קליניים להערכת היעילות של LW-02 Column עבור התוויה זו עדיין נמשכים.

### התוויות נגד

מטופלים עבורם קיימת התוויית נגד לשימוש ב-LW-02 Column:

- במקרים שקיימת התוויית נגד לטיפול חוץ גופי במחזור הדם. לדוגמה, במטופלים הסובלים מהמחלות הבאות: אי ספיקת לב חמורה (בדרגה III/IV על פי סיווג מחלות לב של האיגוד הקרדיולוגי של ניו יורק), אוטם שריר הלב במהלך שלושת החדשים שלפני הטיפול, הפרעות קצב לא יציבות או תעוקת לב לא יציבה, הפרעת פרכוסים חריפה או לחץ דם נמוך או יתר לחץ דם לא מאוזנים.
- שמקבלים כעת טיפול תרופתי באמצעות מעבב אנזים ממיר אנגיוטנסין (ACE), מאחר והליכים חוץ גופיים הקשורים במחזור הדם עלולים לגרום למצב מסכן חיים.
- שאינם מסוגלים לסבול הליכי אפרזיס טיפוליים או הפגינו רגישות יתר הקשורה ל-LW-02 Column או לאפרזיס טיפולי.
- שאין להם גישה ורידית מתאימה המאפשרת את ביצוע הליכי האפרזיס כהלכה.
- מטופלות הנכנסות להריון, הרות, או מניקות.

### אזהרות

- יש לעיין במדריך למשתמש של מערכת האפרזיס Spectra Optia® עבור אזהרות שימוש הקשורות לאפרזיס.
- יש להשתמש ב-LW-02 Column רק על פי הוראות השימוש האלו ותחת אחריותו ופיקוחו של רופא או צוות רפואי אחר.
- LW-02 Column מגיעה במצב סטרילי. אין להשתמש ב-LW-02 Column אם האריזה פגומה או שאטם השקית קרוע, מאחר וייתכן כי הסטריליות של העמודה נפגמה.
- LW-02 Column מיועדת לשימוש חד פעמי. אין להשתמש בעמודה פעם נוספת או לערוך סטריליזציה מחדש. שימוש נוסף בעמודה עלול להוות סיכון בריאותי חמור עבור המטופל ולהוביל לזיהום מערכתי או לסיבוכים אחרים.
- יש לבצע הפעלה ראשונית ושטיפה של LW-02 Column לפני השימוש, וניתן גם לבצע שטיפה נוספת (על פי שיקול דעתו של הרופא) בסיום הליך האפרזיס על מנת להחזיר פלזמה שנתרה בתוך העמודה אל המטופל - ראה שימוש ואחזקה של העמודה וראה תהליך הכנת העמודה (הפעלה ראשונית ושטיפה).
- יש צורך בחומר נוגד קרישה חוץ גופי במעגל האפרזיס בהתאם להוראות ההפעלה של היצרן של מערכת האפרזיס.

- יש להשתמש ב-LW-02 Column בשילוב עם מערכות אפרזיס חוץ גופי המשתמשות בטכניקות צנטריפוגליות להפרדת פלזמה ומאפשרות עיבוד שני של הפלזמה ואת השימוש ב-LW-02 Column בטור בתוך המעגל המשי.
- למטופלים חייבת להיות גישה ורידית מתאימה המאפשרת זרימת דם העולה על 50 מ"ל בדקה.
- יש לעקוב אחר הסימנים החיוניים, במידה ונצפים שינויים משמעותיים מבחינה קלינית, יש לעצור את הטיפול ו/או לספק טיפול תומך מתאים על פי הוראות הרופא.
- יש להפסיק את ההליך במקרה של כשל או תקלה ב-LW-02 Column או במערכת האפרזיס.
- במידה ומתרחשת תגובה חריגה המצריכה הפסקה של הטיפול ב-LW-02 Column, אין להמשיך בטיפול עד לקבלת אישור מהרופא כי ניתן להמשיך.
- טיפול באמצעות LW-02 Column Immunopheresis ניתן לסירוגין ונמשך במוצע כ-3 שעות. משך טיפול יחיד לא אמור לחרוג מ-6 שעות ומשך החשיפה הכולל במהלך חייו של אדם לא יעלה על 720 שעות. שימוש מעבר למסגרת זמן זו עלול להגביר את הסיכון הפוטנציאלי לגרימת גנטוקסיות.
  - לדוגמה, אם משך הטיפול בכל הליך הוא 3 שעות במוצע, מטופל המקבל 3 טיפולים בשבוע (כלומר, 156 הליכים בשנה) ייחשף במצטבר ל- $\alpha$ -scTNF במשך 468 שעות במהלך שנה אחת (פחות ממשך החשיפה המרבי המומלץ של 720 שעות).

## אמצעי זהירות

- על מנת להשתמש ב-LW-02 Column באופן הבטוח והיעיל ביותר, יש להקפיד לעקוב אחר הוראות השימוש האלו ואחר הוראות ההפעלה של מערכת האפרזיס אשר סופקו על ידי היצרן. ניתן ליצור קשר עם Immunicom, Inc. בכתובת הדוא"ל: [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) לקבלת הנחיות נוספות במידה ועולות בעיות עם הגדרת הפרמטרים המפורטים כאן או עם LW-02 Column.
- יש להקפיד על טכניקה אספטיית במהלך השימוש על מנת לשמור על בטיחות המטופל ועל איכות המוצר.
- לפני התחלת הטיפול עם LW-02 Column, יש לבחון בקפידה את כל צינורות העירוי (IV) וקווי עיבוד הדם והפלזמה על מנת לוודא כי אינם חסומים. יש לעקוב ויזואלית אחר LW-02 Column וערכות הצנרת של המעגל הראשוני והמשיני למציאת נזילות במהלך ההפעלה הראשונית והשטיפה של LW-02 Column, ובמשך כל ההליך.
- במידה ונעשה שימוש בתמיסת אנטיקואגולנט ציטרט דקסטרוז, תמיסת A (ACD-A) בתור נוגד הקרישה, חובה להשתמש בתוסף סידן מתאים; יש לעקוב אחר ערכי הסידן היוני על פי הצורך, ולתת טיפול מתאים למטופלים המראים סימנים ותסמינים של היפוקלצמיה או היפרקלצמיה.
- אין להתחיל את תהליך האפרזיס עם LW-02 Column אם המטופל מראה סימנים של היפוקלצמיה או היפרקלצמיה. יש לתקן היפוקלצמיה או היפרקלצמיה לפני החלת ההליך.
- יש להשתמש ב-LW-02 Column בזהירות במטופלים הסובלים ממחלות נלוות או מחלות רקע, אשר עלולות להחמיר כתוצאה מהטיפול, כגון:
  - פרעות בהן תנודות נוזלים חריפות עלולות להוביל לאי ספיקת לב
  - תפקוד כליות לקוי, שבו הגברה או הפחתה של נפח הפלזמה עלולה לגרום לנזק
  - תת לחץ דם משמעותי מבחינה קלינית או תת לחץ דם גבולי, שבו ירידה נוספת בלחץ הדם עלולה לגרום לנזק
  - מחלת כלי דם משמעותית שבה נפילה בלחץ הדם עלולה לגרום לחריגות פיזיולוגיות לאחר חסימה
  - מחלה תוך-גולגולתית אשר בה תנודות נוזלים או שינויי לחץ עלולים להחמיר את בעיית הרקע במערכת העצבים המרכזית
  - אנמיה חמורה (המטוקריט > 27%, המוגלובין > 9 גרם/דצ"ל)
  - זיהום מערכתי
  - חריגות קיימות במערכת הקרישה או אירועים תרומבוטיים או תרומבואמבוליים מהתקופה האחרונה, אשר עלולים להעלות את הסיכון לקרישה במערכת החוץ גופית או לגרום לאירועים תרומבוטיים או תרומבואמבוליים.

- על פי נתוני הבטיחות הקלינית העדכניים, אין לעבד יותר משני נפחי פלזמה בהליך אחד בעת הטיפול עם LW-02 Column, וכן אין לבצע את הטיפול יותר משלוש (3) פעמים בשבוע, כאשר משך הטיפול בכל פעם לא יעלה על 6 שעות.

## תגובות חריגות אפשריות

רוב התגובות החריגות אשר דווחו לאחר הליכי אפרזיס עם LW-02 Column כוללות תגובות הקשורות בכל הליך הכרוך במחזור דם חוץ גופי, עיבוד פלזמה, או המצריך גישה ורידית מרכזית. הליכים מסוג זה כרוכים בסיכונים כגון זיהום, אובדן דם כתוצאה מנזילות בציוד או בצנרת, דימום כתוצאה משימוש לא נכון בנוגדי קרישה, נזק לתאי הדם האדומים וטסיות הדם כתוצאה מהתהליך הצנטריפוגלי של הפרדת הפלזמה, וניהול לא נכון של מאזן הנוזלים אשר גורם ליתר לחץ דם או תת לחץ דם.

תגובות חריגות אפשריות, אשר עשויות להיחשב כצפויות בהליכי אפרזיס טיפוליים, אך אינן קשורות לטיפול עם LW-02 Column כוללות:

- |                      |                           |                                   |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| • פרוריתוס/גרד       | • הפרדת נוזלים לקויה      | • אורטיקריה                       |
| • צמרמורת            | • התכווצויות או עוויתות   | • אי-נוחות/כאב במקום הזריקה/הצנרת |
| • קואגולופתיה        | • בשרירים                 | • אנגינה/כאב בחזה                 |
| • קוצר נשימה         | • זיהום                   | • אנמיה                           |
| • תגובה אלרגית       | • חום                     | • בחילה והקאה                     |
| • תגובה ואזו-ואגאלית | • חרדה                    | • הזעת יתר                        |
| • תחושת ערפול        | • יתר לחץ דם או תת לחץ דם | • היפוגמגלובולינמיה               |
| • תסחיף אוויר        | • כאב ראש                 | • היפומגנזמיה                     |
| • תרומבוזיס במטופל   | • כשל במכשיר              | • היפרוונטילציה                   |
| • ובמכשיר            | • נוזלים לא מאוזנים       | • היפרקלמיה                       |
| • תרומבוציטופניה     | • נמלול באצבעות או בפנים  | • היפרקלצמיה או היפוקלצמיה        |
|                      | • סינקופה/התעלפות         | • המוליזה                         |
|                      | • סכנת התחשמלות           | • המטומה                          |
|                      | • עייפות                  | • הסמקה/כתמי עור                  |

במהלך אפרזיס טיפולי, וגם בעת השימוש בעמודות חוץ גופיות, קיימת האפשרות כי יוסרו רכיבי דם וחומרים שאינם חומרי המטרה (למשל, אימונוגלובולינים, תרופות, אלקטרוליטים, גורמי קרישה וכו') באמצעות ספיחה לא ספציפית או כחלק מהליך האפרזיס הכללי. למרות שעמודת LW-02 Column תוכננה להצמיד sTNF-Rs באופן ספציפי וסלקטיבי ביותר על מנת להקטין את הסיכון להסרת רכיבי דם וחומרים שאינם חומרי המטרה, קיימת אפשרות כי רכיבי דם וחומרים אחרים יוסרו בלי כוונה. ההשפעות ארוכות הטווח של הסרה זו טרם הוערכו במלואן. נכון להיום, אין עדויות לקשירה שאינה למטרה, הפעלה של מערכת המשלים, או תסמונת שחרור ציטוקינים אשר נצפו במחקרים קליניים.

## אירועים חריגים

אף ש-LW-02 Column מותווה כעת לשימוש בסרטן שד שלילי לשלושת הסמנים (TNBC) במצב מתקדם ועמיד, Immunicom, Inc. עורכת ניסויים קליניים נוספים באותו התקן עמודה בסוגי סרטן אחרים (סרטן ריאות מסוג תאים שאינם קטנים, מלנומה וקרצינומה של תאי הכליה). נתוני האירועים החריגים שמוצגים להלן כוללים נתונים שהופקו מכל הניסויים הקליניים שמתנהלים כעת, כולל TNBC. רוב האירועים החריגים שנצפו עם LW-02 Column הם שכיחים בקרב מטופלים שעוברים טיפול חוץ גופי. בהתבסס על עדויות קליניות, אין אינדיקציה לכך שה-LW-02 Column משפיעה על שכיחותן או עוצמתן של תופעות לוואי אלו. בנוסף, חיבורי הצינורות מצריכים התערבות ידנית, דבר אשר מגביר את הסיכון לזיהום ואת האפשרות לזיהום אצל המטופל. ייתכנו גם תגובות נוספות של רגישות יתר (ואלרגיה) מאחר והמטופלים נחשפים לחומרים ביולוגיים נוספים.

נתונים אשר הופקו משלושה ניסויים קליניים (מעל 1,600 טיפולים) מראים כי לטיפול בעזרת המכשיר עבור סוגי סרטן שונים ישנו פרופיל בטיחות עקבי הנסבל היטב. במהלך הניסויים, כאשר נעשה שימוש בטיפול עם LW-02 Column לבד או בשילוב עם כימותרפיה או אימונתרפיה, התרחשו 777 אירועים חריגים (AE) הנובעים מהטיפול. עשרת האירועים החריגים השכיחים ביותר שדווחו כוללים: אנמיה (15.6%), ניטרופניה (5.7%), הקאה (4.1%), תרומבוציטופניה (4.0%), עייפות (3.6%), צמרמורות (3.5%), היפוקלמיה (3.0%), הארכת זמן תרומבופלסטין חלקי (2.0%), קוצר נשימה (2.0%), והיפרקלצמיה (2.0%). מתוך 777 האירועים החריגים שנצפו, יוחס ל-49 (6.3%) קשר אפשרי, סביר או סיבתי לטיפול עם LW-02 Column. מתוך אירועים אלו, אנמיה, צמרמורות, היפוקלמיה, פירקסיה, והיפוקלצמיה היו חמשת האירועים השכיחים ביותר, אשר התרחשו ב-32 מתוך 49 האירועים (65%). אירועים אחרים דווחו בשני מקרים או פחות.

בנוסף, 99 מתוך 777 האירועים החריגים התאימו לקריטריונים המגדירים אותם כאירועים חריגים חמורים (SAEs). חמישה (5) אירועים חריגים חמורים - אנמיה, תפליט פלאורלי, קוצר נשימה, דלקת ריאות וזיהומים הקשורים למכשיר, היוו 51 מתוך 99 אירועים (52%). אירועים חריגים חמורים אחרים דווחו פעמיים או פחות וכללו כאבי גב, שלשול, עייפות (משנית לאנמיה), ופנציטופניה. מתוך 99 האירועים החריגים החמורים, רק 10 (~10%) נחשבו כקשורים לטיפול עם LW-02 Column, מתוכם 4 מקרים של אנמיה ומקרה אחד מכל אחד של כיב קיבה חושף, החמרה במחלת ריאות חסימתית כרונית [COPD], תפליט פלאורלי, עייפות (משנית לאנמיה) קוצר נשימה (הקשור באי-ספיקה נשימתית) ופקקת ורידים עמוקים.

במהלך אפרזיס קיים סיכון לשינויים בפרמטרים ההמטולוגיים (ובכימיה בדם). שינויים המטולוגיים, לרבות אנמיה, ניטרופניה ותרומבוציטופניה עשויים גם להיות קשורים בקשר סיבתי לממאירות ברקע ו/או לפרופיל הרעילות הידוע של תרופות כימותרפיות. בנוסף, הטיפול בעזרת LW-02 Column עלול להעצים את הרעילות ההמטולוגית של התרופות הכימותרפיות (לדוגמה פקליטקסל, קרבופלטיין, גמציטבין, אירינוטקאן, וכו'), עם זאת, התופעה המוספת הזו לא הוכחה.

נראה כי הטיפול עם LW-02 Column הוא בטוח ונסבל היטב ולא ידוע כגורם סיכון משמעותי לאירועים חריגים (חמורים) הקשורים למכשיר, אך לא ניתן לבטל לחלוטין את האפשרות לאירועים כאלו או את האפשרות למוות כתוצאה מטיפול בעזרת העמודה.

LW-02 Column נחקרת כמונתרפיה ובשילוב עם כימותרפיה ואימונתרפיה, אך עדיין לא נבחנה בשילוב עם שיטות טיפול אנטי-סרטניות אחרות. הטיפול עם LW-02 Column עלול גם לגרום לתופעות לוואי לא ידועות, שייתכן ולא ניתן להבחין ביניהן לבין תופעות הלוואי הנגרמות כתוצאה מכימותרפיה או אימונתרפיה או כתוצאה מתרופות אחרות אשר גם משפיעות על המערכת החיסונית.

## הוראות הפעלה

יש להשתמש ב-LW-02 Column בשילוב עם מערכת האפרזיס® Spectra Optia (Terumo BCT, Inc.). יש לחבר את LW-02 Column למעגל הפלזמה המשני.

### 1. שימוש ואחזקה של העמודה

יש לנהוג בזהירות בעת השימוש ב-LW-02 Column. אין להשתמש בעמודה אם האריזה הסטרילית פגומה או אם סוגרים כלשהם נראים משוחררים או מנותקים. יש להשתמש תמיד בטכניקה אספטית בעת השימוש ב-LW-02 Column ובעת הכנת כל חיבורי הצנרת.

יש לאחסן את LW-02 Column בקירור בטווח של 2-8°C (אך אין להקפיא את התרחיף). לפני השימוש בעמודה, הוצא אותה מהאחסון בקירור ואפשר להגיע לטמפרטורת החדר.

לפני חיבור LW-02 Column לערכת הצנרת של מערכת האפרזיס® Spectra Optia, הפוך את העמודה בעדינות כמה פעמים על מנת לאפשר הרחפה מחדש אחידה של מצע החרוזים בתוך העמודה. יש לערוך הפעלה ראשונית ושטיפה של העמודה לפני השימוש - ראה תהליך הכנת העמודה (הפעלה ראשונית ושטיפה).

יש להגן על העמודה ממקורות חום וקרינה.

LW-02 Column מתאימה לשימוש חד פעמי. אין לערוך סטריליזציה מחדש או להשתמש בעמודה פעם נוספת.

### 2. הציוד הדרוש

#### טבלה 1: חומרים וייעודם\*

מטרה	חומר	כמות
כלול:		
הסרה של sTNF-Rs מפלזמה	LW-02 Column	1
לא כלול, אבל דרוש:		
מקבעת את ה-LW-02 Column במצב זקוף בהתאם למערכת האפרזיס במהלך ההליך.	תושבת הרכבה עבור העמודה	1
אוספת תמיסת סליין המשמשת לשטיפה/הפעלה ראשונית של LW-02 Column ואינה מיועדת להינתן למטופל וגם אוספת את השטיפה שלאחר הטיפול. יש להשליך את השקית כפסולת ביולוגית.	שקית ריקון היכולה להכיל לפחות 1 ליטר של נוזל סך הכול	2
הפעלה ראשונית לפני הטיפול (1 ליטר), שטיפה לאחר הטיפול (200 מ"ל), במידת הצורך.	תמיסת סליין רגילה (0.9%) בטמפרטורת החדר	1 ליטר
נועד לשלוט על זרם היציאה של LW-02 Column משקית הריקון במהלך השטיפה אל צינור החזר הפלזמה במהלך הטיפול.	שסתום	1

\*יש צורך בחומרים נוספים על מנת להתקין את מערכת האפרזיס כראוי, יש לעיין בהמלצות המופיעות בהוראות הפעלה של היצרן עבור מערכת האפרזיס הספציפית בה יעשה שימוש.

### 3. שיקולי נוגדי קרישה

תהליך האפרזיס כולל הפרדה מכנית של פלזמה ושברי תאים מהדם המלא. שימוש יעיל בנוגד קרישה במעגל החוץ גופי של מערכת האפרזיס מבטיח כי זרימת הדם

בתוך המעגל תהיה מספקת במהלך ההליך וכי לא ייווצרו קרישי דם במעגל החוץ גופי. על המשתמש להקפיד על המלצות נוגדי הקרישה המובאות בהוראות ההפעלה של היצרן עבור מערכת האפרזיס הספציפית בה ישתמש, על מנת לוודא כי בעת ההליך ייושם משטר נוגדי קרישה מתאים. השימוש בתמיסת נוגד קרישה ACD-A עדיף באופן כללי על נוגדי קרישה אחרים. במידה ונעשה שימוש ב- ACD-A, יש לעקוב אחר ערכי הסידן היוני, ולתת טיפול מתאים למטופלים המראים סימנים ותסמינים של היפוקלצמיה ו/או היפרקלצמיה. יש לתת למטופל תוסף סידן מניעתי (בעירוי או פומית) באופן מספק לפני ו/או במהלך ההליך.

הרופא המטפל אחראי על מתן המרשם עבור נוגד הקרישה בו יעשה שימוש, ועל כל הצוות האחראי על ביצוע הליכי האפרזיס לעיין בעלון לצרכן של יצרן נוגד הקרישה לפני השימוש.

#### 4. תהליך הכנת העמודה (הפעלה ראשונית ושטיפה)

1. הוצא את העמודה מהאחסון בקירור ואפשר לה להגיע לטמפרטורת החדר לפני השימוש.
2. בחן את האריזה וודא כי היא שלמה וכי עמודת LW-02 Column אינה פגומה או נזלת. אין להשתמש בעמודה אם האריזה פגומה או אם סוגרים כלשהם נראים משוחררים או מנותקים.
3. הכן את מערכת האפרזיס לביצוע הפעלה ראשונית עם סליין בהתאם להוראות ההפעלה של היצרן. במידה ועולה בקשה, השתמש בפרמטרים הנמצאים בטבלה 2 על מנת להגדיר את מערכת האפרזיס.
4. פתח את שקית הפלסטיק המכילה את LW-02 Column על ידי קילוף שתי הממברנות בקצה הפתיחה הקלה.
5. וודא כי הסוגרים של שני הפורטים הצדדיים (הממוקמים בצד העמודה) מחוברים היטב לעמודה. אין להסיר את הסוגרים של הפורטים הצדדיים.
6. ייתכן כי מצע החרוזים של מטריצת הקישור נפרד או שקע במהלך האחסון. ערבב את תכולת LW-02 Column על ידע היפוך עדין של העמודה כמה פעמים, עד שמטריצת הקישור מורחפת מחדש באופן הומוגני בבופר האחסון.
7. השתמש בטכניקה אספטיקה והסר סוגר לואר כחול אחד, חבר אותו לחיבור הלואר של הצינור הנכנס. הפוך את המכשיר (על מנת להבטיח כי הזרימה היא מלמטה למעלה) והסר את סוגר הלואר הכחול השני, חבר את השסתום, וחבר אותו לחיבור הלואר של הצינור היוצא. LW-02 Column היא עמודה דו כיוונית, לכן כול אחד משני הקצוות יכול לשמש ככניסת נזל הפלזמה.
8. קבע היטב את LW-02 Column למערכת האפרזיס בכיוון אנכי (לא אופקי), וודא כי הזרימה היא מלמטה למעלה.
9. שמור את סוגרי הלואר הכחולים מהפורטים של הכניסה והיציאה של העמודה.
10. חבר את LW-02 Column בטור עם מעגל הפלזמה המשני של מערכת האפרזיס, בהתאם להוראות ההפעלה של היצרן. יחד עם זאת, כחלק מנוהל סטנדרטי, **וודא כי הפלזמה תיכנס מתחתית העמודה ותצא מחלקה העליון של העמודה** (כלומר, הנוזל הזורם דרך LW-02 Column צריך תמיד לזרום כלפי מעלה).
11. בצע הפעלה ראשונית ושטוף את LW-02 Column עם 1 ליטר של תמיסת סליין 0.9% רגילה. וודא כי אין נזילות ב-LW-02 Column ובצנרת של מעגל הפלזמה. וודא ויזואלית כי כל האוויר נוקה מהעמודה ומכל הצנרת במעגל הפלזמה.

#### 5. הליך

1. הכן את מערכת האפרזיס Spectra Optia® בהתאם להוראות ההפעלה של היצרן. השתמש בפרמטרים הנמצאים בטבלה 2 על מנת להגדיר את הפרמטרים להפעלה של LW-02 Column הספציפיים להליך.
2. וודא כי הצנתר/ים של המטופל מחובר/ים לקווי הכניסה והיציאה של מערכת האפרזיס.

3. החל את ההליך.
4. התאם את קצבי הזרימה לפי הצורך ובהתאם לסבילות המטופל ולפרמטרים המצוינים בטבלה 2. נהל את משטר נוגדי הקרישה (לרבות תוסף הסיידן במידה ונעשה בו שימוש), על פי המרשם ובהתאם להוראות ההפעלה של מערכת האפרזיס. קצב זרימת הפלזמה לא יעלה על 50 מ"ל/דקה.
5. עקוב אחר ההליך ובחן את מצבו הכללי של המטופל, לרבות מדידה של סימנים חיוניים מעת לעת על פי הליכי הפעולה המקובלים (SOP) במוסד שלך.
6. בסוף ההליך, עקוב אחר הוראות מערכת האפרזיס ו/או הוראות הרופא על מנת להחזיר את רכיבי התאים והפלזמה הנותרים אל המטופל, כולל האפשרות של שטיפת העמודה בעזרת 200 מ"ל של סליין 0.9%.
7. לאחר השלמת ההליך, עקוב אחר הוראות מערכת האפרזיס כדי לסיים את ההליך ולנתק את הצנרת מהמטופל.

## טבלה 2: פרמטרים להפעלה הספציפיים להליך

ערך		תיאור	פרמטר
נפחי פלזמה	2.0	מטרת הרצה ראשית. מספר נפחי הפלזמה של המטופל בהם יש לטפל.	נפחי פלזמה שטופלו
מ"ל	25	נפח ה-LW-02 Column, שהוא גם נפח הפלזמה המשמשת להוצאת הנוזל ששימש להפעלה הראשונית של LW-02 Column.	נפח הזרמה ראשית
מ"מ כספית	200	הגבול בו המפעיל מקבל התראה על עליית הלחץ בקו הפלזמה.	גבול התרעת לחץ פלזמה (התראה)
מ"מ כספית	250	הגבול בו מתקבלת התרעה על לחץ בקו הפלזמה.	גבול התרעת לחץ פלזמה (מקסימום)
מ"ל/דקה	50	קצב זרימת הפלזמה האופטימלי הוא בטווח של 40-50 מ"ל/דקה.	גבול קצב זרימת פלזמה (מקסימום)
מ"ל/דקה	$100 \geq$	קצב זרימה של סליין רגיל לשטיפת העמודה	קצב זרימת הפעלה ראשונית ושטיפה

## 6. הליך לאחר הטיפול

1. לאחר השלמת ההליך, עקוב אחר הוראות מערכת האפרזיס כדי לסיים את ההליך ולנתק את המטופל.
2. שים את ה-LW-02 Column בשקית ריקון עבור פסולת ביולוגית והשלך את העמודה בהתאם להליכי הפעולה המקובלים (SOP) במוסד שלך לפינוי פסולת ביולוגית ומוצרי דם.

## 7. מעקב אחר המטופל

עקוב אחר הסימנים החיוניים של המטופל לפני ההליך, במהלכו ואחריו למשך 60 דקות או על פי הליכי הפעולה המקובלים (SOP) במוסד והוראות הרופא.

תווי סימון ותקינה על תוויות המוצר

אין לבצע סטריליזציה		יצרן	
אין להשתמש אם מערכת המחסום הסטרילית של המוצר או אריזתו נפגמו		נציג מורשה	
שביר, נהג בזהירות		תאריך ייצור	
יש לשמור הרחק ממקורות חום וקרינה רדיואקטיבית		תאריך אחרון לשימוש	
גבול טמפרטורה		קוד אצווה	
אין לעשות שימוש חוזר		מספר סידורי	
יש לעיין בהוראות השימוש		אינו פירוגני	
זהירות		עוקר באמצעות הקרנה	
יבואן		מסנן נוזלים עם גודל הנקבוביות	
מספר קטלוגי של היצרן		מערכת מחסום סטרילית יחידה	
		מכשיר רפואי	
Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Poland		Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA	
			

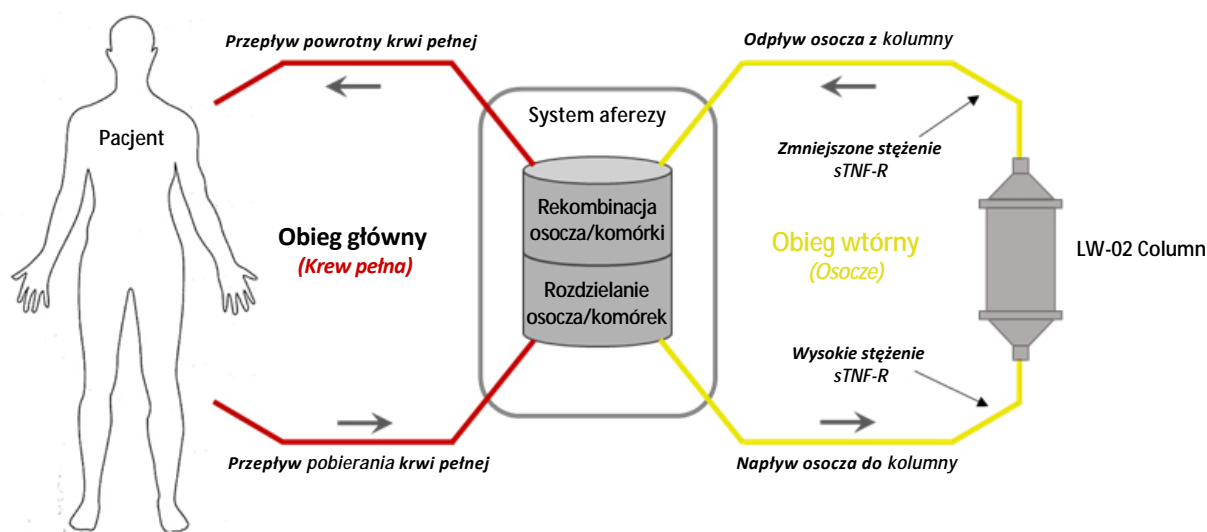
# INSTRUKCJA UŻYWANIA

## LW-02 COLUMN

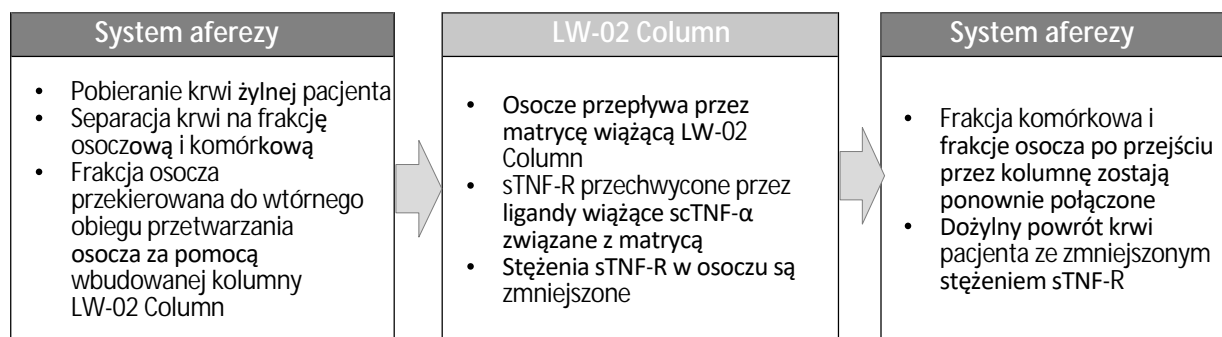
### OPIS KOLUMNY

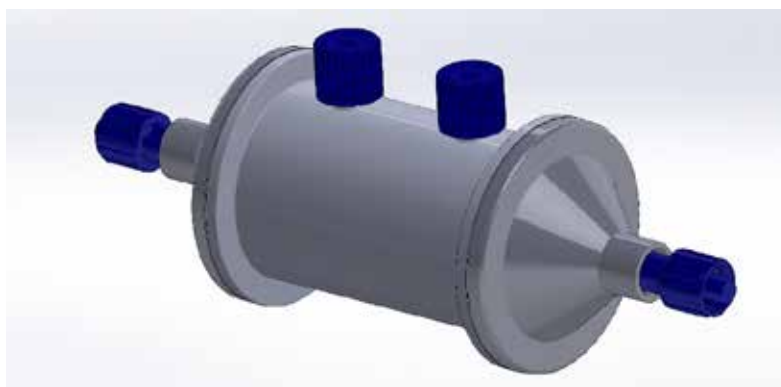
LW-02 Column jest kolumną bazującą na powinowactwie immunoadsorpcyjnym, która wybiórczo usuwa z ludzkiego osocza rozpuszczalne receptory czynnika martwicy nowotworu (sTNF-RS) poprzez procedurę pozaustrojowej aferezy (Immunopheresis®). Kolumna zawiera celowaną matrycę wiążącą do wychwytywania rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworów 1 (sTNF-R1), rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworów 2 (sTNF-R2), zwanych łącznie rozpuszczalnymi czynnikami martwicy nowotworów (sTNF-Rs), umieszczoną w biokompatybilnym poliwęglanowym cylindrze z portami płynowymi Luer-lock i nasadkami końcowymi. Matryca wiążąca składa się z zastrzeżonych jednołańcuchowych polipeptydowych ligandów wiążących TNF- $\alpha$  (scTNF- $\alpha$ ), powiązanych kowalencyjnie z obojętnymi kulkami agarozowymi. Każda kolumna ma nominalną pojemność wewnętrzną 33 ml, zawierającą 15 ml kulek matrycy wiążącej i 15 ml buforu do przechowywania (łącznie 30 ml roztworu).

LW-02 Column jest przeznaczona do stosowania w połączeniu z systemem aferezy pozaustrojowej Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) wykorzystującym techniki odwirowania w celu oddzielenia osocza, co umożliwia wtórne przetwarzanie osocza oraz stosowanie LW-02 Column w linii obiegu wtórnego. Połączenie między LW-02 Column a systemem aferezy został przedstawiony na Rysunku 1. LW-02 Column jest przedstawiona na Rysunku 2.



Rysunek 1 – Połączenie między LW-02 Column i systemem aferezy





Rysunek 2 – LW-02 Column

## PRZEWDZIANE ZASTOSOWANIE/WSKAZANIA DO STOSOWANIA

LW-02 Column jest przeznaczona do stosowania z systemem aferezy Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) w celu usunięcia rozpuszczalnych receptorów 1 i 2 czynnika martwicy nowotworu (sTNF-Rs) z osocza pacjentów w wieku 18 lat i starszych, z zaawansowanym, opornym na leczenie potrójnie ujemnym rakiem piersi. Jednak dotąd nie wykazano jeszcze skuteczności klinicznej LW-02 Column. Prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną LW-02 Column w tym wskazaniu.

## PRZECIWSKAZANIA

Stosowanie LW-02 Column jest przeciwwskazane u pacjentów:

- W przypadku przeciwwskazań do stosowania krążenia pozaustrojowego. Na przykład u pacjentów z: ciężką niewydolnością serca (III/IV stopień według klasyfikacji New York Heart Association), w ciągu 3 miesięcy od ostrego zawału mięśnia sercowego, z niestabilnymi zaburzeniami rytmu lub niestabilną dusznicą bolesną, ostrymi zaburzeniami drgawkowymi lub niekontrolowanym niedociśnieniem lub nadciśnieniem.
- Obecnie otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), ponieważ pozaustrojowe zabiegi oczyszczania krwi mogą stanowić u nich potencjalne zagrożenie życia.
- Którzy nie są w stanie znieść zabiegów terapeutycznej aferezy lub wykazywali nadwrażliwość związaną z LW-02 Column lub aferezą terapeutyczną.
- U których brak odpowiedniego dostępu naczyniowego do prawidłowego przeprowadzenia zabiegu aferezy.
- U pacjentek starających się o dziecko, są w ciąży lub obecnie karmiących piersią.

## OSTRZEŻENIA

Należy zapoznać się z Instrukcją Obsługi systemu aferezy Spectra Optia®, aby uzyskać informacje na temat środków ostrożności związanych z zabiegiem aferezy.

- LW-02 Column powinna być stosowana wyłącznie zgodnie z niniejszą **Instrukcją użytkowania** i pod opieką i nadzorem lekarza lub innego pracownika ochrony zdrowia.
- LW-02 Column jest dostarczana w stanie sterylnym. Nie należy używać LW-02 Column, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub zgrzew woreczka jest naruszony, ponieważ może to wskazywać na utratę sterylności kolumny.
- LW-02 Column jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Nie wolno ponownie używać, regenerować ani ponownie sterylizować kolumny. Ponowne użycie kolumny może stanowić poważne

zagrożenie dla zdrowia pacjenta i może prowadzić do zakażenia ogólnoustrojowego lub innych powikłań.

- LW-02 Column wymaga zalania i przepłukania przed użyciem i może też zostać przepłukana (według uznania lekarza) na koniec procedury aferezy, w celu zwrotu pacjentowi resztek osocza pozostałego w kolumnie - patrz **OBSŁUGA I KONSERWACJA KOLUMNY** oraz patrz **PROCEDURA PRZYGOTOWANIA KOLUMNY (ZALEWANIE I PRZEPLUKIWANIE)**.
- Zgodnie z instrukcją obsługi producenta systemu aferezy, wymagane jest pozaustrojowe stosowanie środków przeciwwkrzepliwych w systemie aferezy.
- Kolumna LW-02 Column jest przeznaczona do stosowania w połączeniu z systemami aferezy pozaustrojowej wykorzystującymi techniki odwirowania w celu oddzielenia osocza, które umożliwiają wtórne przetwarzanie osocza i stosowanie LW-02 Column w linii obiegu wtórnego.
- U pacjentów musi istnieć odpowiedni dostęp do naczyń, który umożliwi przepływ krwi przekraczający 50 ml na minutę.
- Należy monitorować parametry życiowe; w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek istotnych klinicznie zmian należy przerwać zabieg i (lub) zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające w oparciu o wiedzę lekarza.
- Należy przerwać zabieg w przypadku awarii lub wadliwego działania LW-02 Column lub systemu aferezy.
- W przypadku wystąpienia działania niepożądanego, które wymaga przerwania procedury przy użyciu LW-02 Column, leczenie nie powinno być wznowiane do czasu, aż lekarz uzna to za właściwe.
- Kolumna LW-02 Column Immunopheresis jest przeznaczona do przerywanego stosowania, przy jednym zabiegu trwającym średnio około 3 godzin. Pojedynczy zabieg nie powinien przekraczać 6 godzin, a łączny sumaryczny czas kontaktu z urządzeniem w okresie życia pacjenta nie powinien przekraczać 720 godzin. Stosowanie terapii z zastosowaniem urządzenia po upływie tego czasu może zwiększyć ryzyko genotoksyczności.
  - Przykładowo, przy średnim czasie zabiegu wynoszącym 3 godziny, u pacjenta, który otrzymuje 3 zabiegi tygodniowo (co daje 156 zabiegów w ciągu 1 roku), skumulowana ekspozycja na scTNF- $\alpha$  będzie wynosić 468 godzin w ciągu jednego roku (wartość poniżej zalecanego maksymalnego 720-godzinowego czasu aktywnego kontaktu).

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Bezpieczne i skuteczne stosowanie LW-02 Column wymaga, aby użytkownik dokładnie przestrzegał niniejszej Instrukcji Używania oraz instrukcji obsługi dostarczonych przez producenta systemu aferezy. Dodatkowe informacje dotyczące kwestii związanych z parametrami konfiguracyjnymi określonymi w niniejszym dokumencie lub z LW-02 Column można uzyskać poprzez kontakt z Immunicom, Inc. pod adresem [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com).
- W celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta i zachowania jakości produktu należy zawsze stosować technikę aseptyczną.
- Przed rozpoczęciem leczenia z użyciem LW-02 Column należy sprawdzić wszystkie linie dożylnie (IV), linie do przetaczania krwi i osocza, aby upewnić się, że nie są one zablokowane. Należy monitorować LW-02 Column oraz przewody obiegu pierwotnego i wtórnego pod kątem szczelności podczas zalewania i płukania LW-02 Column oraz podczas całego zabiegu.
- Jeśli antykoagulant Cytrynian Dekstrozy, roztwór A (ACD-A) jest stosowany jako antykoagulant, konieczna jest odpowiednia suplementacja wapnia; poziom wapnia zjonizowanego powinien być odpowiednio monitorowany, a pacjenci wykazujący symptomy hipo- lub hiperkalcemii powinni być odpowiednio leczeni.

- Nie należy rozpoczynać zabiegu aferezy w LW-02 Column, jeżeli pacjent wykazuje oznaki hipo- lub hiperkalcemii. Przed rozpoczęciem procedury należy skorygować hipo- lub hiperkalcemię.
- LW-02 Column powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą ulec zaostrzeniu przez leczenie, takimi jak:
  - Zaburzenia, w których ostre zmiany płynów mogą powodować zastoinową niewydolność serca
  - Upośledzenie czynności nerek, w którym zwiększenie lub zmniejszenie objętości osocza może być szkodliwe
  - Klinicznie istotne niedociśnienie lub niedociśnienie graniczne, w którym dalszy spadek ciśnienie krwi może być szkodliwy
  - Znacząca choroba naczyń, w przypadku której spadek ciśnienia krwi może prowadzić do znaczących zaburzeń fizjologicznych po ograniczeniu przepływu przez naczynie
  - Potwierdzona lub podejrzewana choroba wewnątrzczaszkowa, w której zmiany poziomu płynów lub zmiany ciśnienia mogą zaostrzyć chorobę ośrodkowego układu nerwowego
  - Ostra niedokrwistość (hematokryt < 27%, hemoglobina < 9 g/dl)
  - Zakażenie układowe
  - Istniejące wcześniej nieprawidłowości w systemie krzepnięcia lub niedawne zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia koagulacji systemu pozaustrojowego lub wywołać zdarzenia zakrzepowe lub zakrzepowo-zatorowe.
- W oparciu o aktualne dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, leczenie z użyciem kolumny LW-02 Column nie powinno wiązać się z filtracją więcej niż 2 objętości osocza podczas jednego zabiegu, a leczenie powinno być przeprowadzane nie więcej niż trzy (3) razy w tygodniu, a jeden zabieg nie powinien trwać dłużej niż 6 godzin.

## **MOŻLIWE REAKCJE NIEPOŻĄDANE**

Większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia aferezą z LW-02 Column obejmuje zdarzenia związane z jakimikolwiek zabiegami z zastosowaniem pozaustrojowego krążenia krwi, przetwarzania osocza lub wymagającymi centralnego dostępu naczyniowego. Takie zabiegi niosą ze sobą nieodłączne ryzyka, takie jak zakażenie, utrata krwi przez nieszczelności urządzeń lub przewodów, krwawienie w wyniku niewłaściwego stosowania leków przeciwkrzepliwych, uszkodzenie krwinek czerwonych i płytek krwi w procesie wirowania w celu oddzielenia osocza oraz nieprawidłowe zarządzanie równowagą płynów prowadzące do nadciśnienia lub niedociśnienia.

Potencjalne działania niepożądane, które można uznać za przewidywane w przypadku zabiegów leczniczych z użyciem aferezy, ale niezwiązane z leczeniem przy użyciu LW-02 Column, obejmują:

- Awarię urządzenia
- Ból głowy
- Dusznicę/ból w klatce piersiowej
- Dyskomfort/bóle w miejscu wstrzyknięcia/założenia cewnika
- Dreszcze
- Drżenia mięśniowe lub skurcze
- Duszność
- Gorączkę
- Hemolizę
- Hiperkaliemię
- Hiper- lub hipokalcemię
- Hiper- lub hipotensję
- Hiperwentylację
- Hipogammaglobulinemię
- Hipomagnezemię
- Infekcję
- Koagulopatię
- Krwiaka
- Niepokój
- Niedokrwistość
- Niebezpieczeństwo porażenia prądem elektrycznym
- Nieodpowiednią separację płynów
- Nudności i wymioty
- Obfite pocenie się
- Omdlenia/osłabienie
- Parestezję palców i (lub) twarzy
- Pokrzywkę
- Reakcję alergiczną
- Reakcję wazowagalną
- Świąd
- Trombocytopenię
- Uderzenia krwi do głowy/nagłe zaczerwienienie twarzy
- Zator powietrzny
- Zaburzenia równowagi płynowej
- Zakrzepy występujące u pacjenta i w urządzeniu
- Zawroty głowy
- Zmęczenie

Procedura aferezy terapeutycznej, w tym stosowanie kolumn pozaustrojowych, może potencjalnie usuwać składniki krwi i substancje nie będące celem zabiegu (np. immunoglobuliny, leki, elektrolity, czynniki krzepnięcia itp.) poprzez nieswoistą adsorpcję lub na skutek samej procedury aferezy. Chociaż LW-02 Column ma zapewnić wysoką swoistość i selektywność w celu wiązania tTNF-Rs w celu ograniczenia ryzyka usunięcia składników krwi i substancji nie będących celem zabiegu, istnieje możliwość niezamierzonego usunięcia innych składników krwi i substancji. Długoterminowe skutki takiego usuwania nie zostały w pełni ocenione. Do tej pory w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych dowodów na występowanie wiązania z innymi składnikami, aktywacji dopełniacza lub zespołu uwalniania cytokin.

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Mimo że kolumna LW-02 Column jest obecnie wskazana do stosowania w przypadku zaawansowanego, opornego na leczenie potrójnie ujemnego raka piersi, firma Immunicom, Inc. prowadzi dodatkowe badania kliniczne dotyczące stosowania tej samej kolumny w przypadku innych typów raka (niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka i raka nerkowokomórkowego). Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawione poniżej obejmują dane uzyskane ze wszystkich trwających badań klinicznych, w tym dotyczących potrójnie ujemnego raka piersi. Większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas używania LW-02 Column jest powszechna u pacjentów poddawanych terapii pozaustrojowej. W oparciu o zgromadzone dowody kliniczne, nic nie wskazuje na to, że LW-02 Column wpływa na częstotliwość lub intensywność tych działań niepożądanych. Dodatkowo, połączenia przewodów wymagają manipulacji, co zwiększa ryzyko zanieczyszczenia i potencjalnej infekcji. Możliwe są również inne reakcje nadwrażliwości (i alergiczne), ponieważ pacjenci są narażeni na kontakt z dodatkowymi biomateriałami.

Dane uzyskane z trzech badań klinicznych (ponad 1600 zabiegów) wykazują, że leczenie za pomocą wyrobu u pacjentów z różnymi nowotworami ma stały i dobrze tolerowany profil bezpieczeństwa. W trakcie badań, podczas których stosowano leczenie z użyciem LW-02 Column samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią lub immunoterapią, wystąpiło 777 zdarzeń niepożądanych (*ang. adverse events* - AE). 10 najczęściej obserwowanych AE to: anemia (15,6%), neutropenia (5,7%), wymioty (4,1%), trombocytopenia (4,0%), zmęczenie (3,6%), dreszcze (3,5%), hipokaliemia (3,0%), wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (2,0%), duszność (2,0%) i hiperkalcemia (2,0%). Spośród 777 zaobserwowanych AE, 49 (6,3%) zostało uznanych za mające możliwy, prawdopodobny lub przyczynowy związek z leczeniem przy użyciu LW-02 Column. Spośród tych zdarzeń, niedokrwistość, dreszcze, hipokaliemia, gorączka i hiperkalcemia stanowiły pierwszą piątkę odpowiedzialną za 32 z 49 zdarzeń (65%). Inne zdarzenia były zgłaszane dla liczby przypadków równej lub mniejszej od 2.

Ponadto, 99 z 777 przypadków AE spełniało kryteria pozwalające zakwalifikować je jako poważne zdarzenia niepożądane (*ang. serious adverse events* - SAE). Pięć (5) SAE - niedokrwistość, wysięk opłucnowy, duszność, zapalenie płuc i infekcje związane z wyrobem odpowiadały za 51 z 99 zdarzeń (52%). Inne przypadki SAE były zgłaszane w liczbie równej lub mniejszej od 2 i obejmowały bóle pleców, biegunkę, zmęczenie (wtórne do anemii) i pancytopenię. Spośród 99 przypadków SAE, tylko 10 (~10%) uznano za związane z leczeniem z użyciem LW-02 Column, w tym 4 przypadki niedokrwistości i po jednym przypadku wrzodu trawiennego żołądka, zaostrenia POChP, wysięku opłucnowego, zmęczenia (wtórnego do niedokrwistości) duszności (związanej z niewydolnością oddechową) i zakrzepicy żył głębokich.

Zmiany parametrów hematologicznych (oraz składu chemicznego krwi) stanowią ryzyko związane z zabiegiem aferezy. Zmiany hematologiczne, w tym niedokrwistość, neutropenia i trombocytopenia również mogą być związane przyczynowo z chorobą nowotworową i/lub ze znanymi profilami toksyczności leków chemioterapeutycznych. Ponadto, leczenie z użyciem LW-02 Column może potęgować hematologiczną toksyczność leków chemioterapeutycznych (np. paklitaksel, karboplatyna, gemcytabina, irinotecan, itp.), jednakże ten addytywny wpływ nie został ustalony.

Leczenie przy użyciu LW-02 Column wydaje się być bezpieczne i dobrze tolerowane i nie stwierdzono, aby wiązało się z istotnym ryzykiem wystąpienia (S)AE związanych z wyrobem, nie można jednak całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia takich zdarzeń, w tym możliwości śmierci w wyniku leczenia przy użyciu kolumny.

LW-02 Column jest badana pod kątem stosowania w monoterapii oraz w połączeniu z chemioterapią i immunoterapią, ale nie została jeszcze oceniona w połączeniu z innymi metodami leczenia przeciwnowotworowego. Dodatkowo, leczenie przy użyciu LW-02 Column może powodować nieznanne działania niepożądane, które mogą nie różnić się od działań niepożądanych wywołanych chemioterapią, immunoterapią lub innymi lekami, które również wpływają na układ odpornościowy.

## **INSTRUKCJA OBSŁUGI**

LW-02 Column stosowana jest z systemem aferezy Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.). Kolumna LW-02 Column musi być podłączona do wtórnego obiegu osocza.

### **1. OBSŁUGA I KONSERWACJA KOLUMNY**

Należy ostrożnie obchodzić się z LW-02 Column. Nie należy używać kolumny, jeśli sterylne opakowanie jest uszkodzone lub jakiegokolwiek zatyczki są poluzowane lub odłączone. Podczas pracy z kolumną LW-02 Column i podczas wykonywania wszystkich połączeń przewodów należy zawsze stosować technikę aseptyczną.

LW-02 Column należy przechowywać schłodzoną w zakresie temperatur 2-8 °C (ale nie zamrażać zawiesiny). Przed użyciem wyjąć kolumnę z lodówki i poczekać, aż osiągnie temperaturę otoczenia (pokojoową).

Przed podłączeniem LW-02 Column do zestawu przewodów systemu aferezy Spectra Optia®, należy kilka razy delikatnie odwrócić kolumnę, aby umożliwić odtworzenie równomiernej zawiesiny złoża kulek w kolumnie. Napełnić i przepłukać kolumnę przed użyciem — patrz **PROCEDURA PRZYGOTOWANIA KOLUMNY (ZALEWANIE I PRZEPLUKIWANIE)**.

Chronić kolumnę przed źródłami ciepła i promieniowania.

LW-02 Column jest wyrobem jednorazowego użytku. Nie wolno jej ponownie sterylizować ani używać.

## 2. DOSTARCZONE MATERIAŁY EKSPLOATACYJNE

**Tabela 1: Materiały i przeznaczenie\***

ILOŚĆ	Materiał	Przeznaczenie
W zestawie:		
1	LW-02 Column	Usuwanie sTNF-Rs z osocza
Elementy niezłączone w zestawie, lecz wymagane:		
1	Uchwyt mocujący kolumnę	Mocuje LW-02 Column w pozycji pionowej do systemu aferezy podczas zabiegu.
2	Worek na odpady o pojemności co najmniej 1 l płynu	Zbiera roztwór soli fizjologicznej używany do płukania/zalewania LW-02 Column, który nie jest przeznaczony do podania pacjentowi w infuzji, a także zbiera płyn przepłukujący po zabiegu. Worek należy zutylizować jako odpad stanowiący zagrożenie biologiczne.
1 L	Roztwór soli fizjologicznej (0,9%) w temperaturze otoczenia	Zalewanie przed zabiegiem (1 l), płukanie po zabiegu (200 ml) w razie potrzeby.
1	Zawór odcinający	Służy do kontrolowania strumienia wylotowego z worka na odpady kolumny LW-02 Column podczas przepłukiwania do linii powrotu osocza podczas zabiegu.

*\*Do prawidłowego skonfigurowania systemu aferezy wymagane będą dodatkowe materiały. Należy zapoznać się z zaleceniami producenta dotyczącymi używanego systemu aferezy.*

## 3. UWAGI DOTYCZĄCE STOSOWANIA ANTYKOAGULANTÓW

Proces aferezy polega na mechanicznym oddzieleniu osocza i frakcji komórkowych z krwi pełnej. Prawidłowa profilaktyka przeciwkrzepliwa obwodu pozaustrojowego systemu do aferezy zapewnia prawidłowy przepływ krwi przez obieg podczas zabiegu i zapobiega powstawaniu skrzepów w obwodzie pozaustrojowym. Użytkownik powinien przestrzegać zaleceń dotyczących profilaktyki antyzakrzepowej podanych w instrukcji obsługi producenta dla określonego systemu do aferezy, aby zapewnić stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania wykrzepianiu podczas zabiegu. Stosowanie roztworu antykoagulantu ACD-A jest zazwyczaj preferowane w porównaniu z innymi antykoagulantami. Jeśli stosowany jest ACD-A, należy monitorować stężenie wapnia zjonizowanego we krwi, a pacjenci, którzy wykazują symptomy hipoi/lub hiperkalcemii, powinni być odpowiednio leczeni. Odpowiednia profilaktyczna suplementacja wapnia (dożylna lub doustna) powinna być zapewniona pacjentowi przed i/lub podczas zabiegu.

Lekarz prowadzący jest odpowiedzialny za zlecenie stosowania leku przeciwkrzepliwego, a cały personel uczestniczący w zabiegu aferezy powinien przed użyciem być zaznajomiony z ulotką producenta dołączoną do produktu przeciwkrzepliwego.

#### 4. PROCEDURA PRZYGOTOWANIA KOLUMNY (ZALEWANIE I PRZEPŁUKIWANIE)

1. Przed użyciem wyjąć kolumnę z lodówki i poczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową.
2. Skontrolować i sprawdzić, czy opakowanie jest nienaruszone oraz czy LW-02 Column nie jest uszkodzona lub nieszczelna. Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub jakiegokolwiek zatyczki są luźne lub odłączone.
3. Przygotować system aferezy do wykonania zalania roztworem soli fizjologicznej zgodnie z instrukcją obsługi producenta. W przypadku wyświetlenia komunikatu należy zastosować parametry określone w Tabeli 2, aby skonfigurować system aferezy.
4. Otworzyć plastikowe opakowanie zawierające LW-02 Column, rozrywając 2 membrany na końcu z ułatwionym otwieraniem.
5. Sprawdzić, czy dwie boczne zatyczki portów (znajdujące się z boku kolumny) są dobrze przymocowane do kolumny. NIE ZDEJMOWAĆ zatyczek portów bocznych.
6. Łożysko kulek matrycy wiążącej może być oddzielone lub osiadłe podczas przechowywania. Wymieszać zawartość LW-02 Column, delikatnie odwracając ją kilka razy, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny matrycy wiążącej w buforze do przechowywania.
7. Stosując technikę aseptyczną, zdjąć niebieską zaślepkę typu Luer i podłączyć port płynowy do wlotowego złącza typu Luer. Odwrócić urządzenie (aby upewnić się, że przepływ jest od dołu do góry) i zdjąć drugą niebieską zaślepkę typu Luer, podłączyć kurek odcinający i podłączyć go do przewodu wylotowego ze złączem typu Luer. LW-02 Column jest dwukierunkowa, co pozwala na wykorzystanie obu końców jako wlotu osocza.
8. Mocno przymocować LW-02 Column do systemu do aferezy w pozycji pionowej (NIE poziomej), upewniając się, że przepływ nastąpi od dołu do góry.
9. Zachować niebieskie zatyczki złącza typu Luer z portu wlotowego i wylotowego kolumny.
10. Podłączyć LW-02 Column do wtórnego obiegu osocza systemu do aferezy zgodnie z instrukcją obsługi producenta. Jednakże w ramach standardowej praktyki **należy dopilnować, aby wlot osocza następował na dnie kolumny, a wylot przez górną część kolumny** (tzn. płyn przepływający przez LW-02 Column zawsze powinien płynąć do góry).
11. Napełnić i przepłukać LW-02 Column 1 litrem roztworu soli fizjologicznej o stężeniu 0,9%. Upewnić się, że LW-02 Column i przewody obiegu osocza są szczelne. Sprawdzić wzrokowo, czy całe powietrze zostało usunięte z kolumny i wszystkich przewodów w obiegu osocza.

#### 5. PROCEDURA

1. Przygotować system do aferezy Spectra Optia® do wykonania zalania roztworem soli fizjologicznej zgodnie z instrukcją obsługi producenta. Zastosować parametry określone w Tabeli 2, aby skonfigurować parametry działania LW-02 Column dla określonego zabiegu.
2. Upewnić się, że cewnik(-i) pacjenta jest prawidłowo podłączony do przewodu wlotowego i wylotowego systemu aferezy.

3. Rozpocząć zabieg.
4. W razie potrzeby dostosować natężenie przepływu w zależności od tolerancji pacjenta i parametrów określonych w Tabeli 2. Zgodnie z potrzebą i z instrukcją obsługi systemu aferezy, należy zarządzać podawaniem środka przeciwkrzepliwego (w tym suplementacją wapnia, jeśli jest stosowana). Szybkość przepływu osocza nie powinna przekraczać 50 ml/min.
5. Należy monitorować przebieg zabiegu i obserwować ogólny stan pacjenta, w tym okresowo mierzyć parametry życiowe zgodnie ze standardową procedurą operacyjną (SOP) obowiązującą w placówce.
6. Po zakończeniu zabiegu należy postępować zgodnie z instrukcjami systemu do aferezy i/lub zaleceniami lekarza, aby zwrócić pacjentowi pozostałe osocze i składniki komórkowe, z uwzględnieniem możliwości przepłukania kolumny 200 ml 0,9% soli fizjologicznej.
7. Po zakończeniu zabiegu należy postępować zgodnie z instrukcjami systemu do aferezy, aby zakończyć procedurę i odłączyć przewody od pacjenta.

**Tabela 2: Parametry robocze dla określonego zabiegu**

Parametr	Opis	Wartość	
Oczyszczone objętości osocza	Cel podstawowego zabiegu. Liczba objętości osocza pacjenta, które mają być poddane oczyszczeniu.	2,0	Objętości osocza
Zwracana objętość zalania	Objętość LW-02 Column, która jest również objętością osocza stosowanego w celu usunięcia płynu użytego do zalania LW-02 Column.	25	ml
Limit alarmu ciśnienia osocza (powiadomienie)	Granica, przy której operator jest powiadamiany o wzroście ciśnienia w linii osocza.	200	mmHg
Limit alarmu ciśnienia osocza (maksymalny)	Limit, przy którym włącza się alarm ciśnienia linii osocza.	250	mmHg
Limit przepływu osocza (Maksymalny)	Optymalny zakres szybkości przepływu osocza wynosi 40-50 ml/min.	50	ml/min
Natężenie przepływu zalania i płukania	Natężenie przepływu roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania kolumny	≤ 100	ml/min























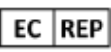

## 6. POSTĘPOWANIE PO ZABIEGU

1. Po zakończeniu zabiegu należy postępować zgodnie z instrukcjami systemu do aferezy, aby zakończyć procedurę i odłączyć system od pacjenta.
2. LW-02 Column należy umieścić w worku na odpady stanowiące zagrożenie biologiczne i wyrzucić zgodnie z obowiązującymi w danej instytucji standardowymi procedurami operacyjnymi (SOP) dotyczącymi usuwania produktów krwiopochodnych i odpadów stanowiących zagrożenie biologiczne.

## 7. MONITOROWANIE PACJENTA

Monitorować parametry życiowe pacjenta przed, w trakcie i po zabiegu przez około 60 minut lub zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi placówki (SOP) i zaleceniami lekarza.

## SYMBOLE ISO NA ETYKIETACH PRODUKTÓW

	Producent		Nie sterylizować ponownie
	Upoważniony przedstawiciel		Nie używać, jeśli został naruszony system jałowej bariery lub opakowanie produktu uległo uszkodzeniu
	Data produkcji		Ostrożnie, produkt kruchy
	Termin ważności		Chronić przed wysoką temperaturą i źródłami promieniowania
	Kod serii		Limit temperatury
	Numer seryjny		Nie używać ponownie
	Apirogenny		Zapoznać się z Instrukcją używania
	Produkt sterylizowany przez napromienianie		Przeostroga
	Filtr płynu o rozmiarze porów		Importer
	System pojedynczej bariery sterylnej		Numer katalogowy producenta
	Wyrób medyczny		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, USA		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Polska
			

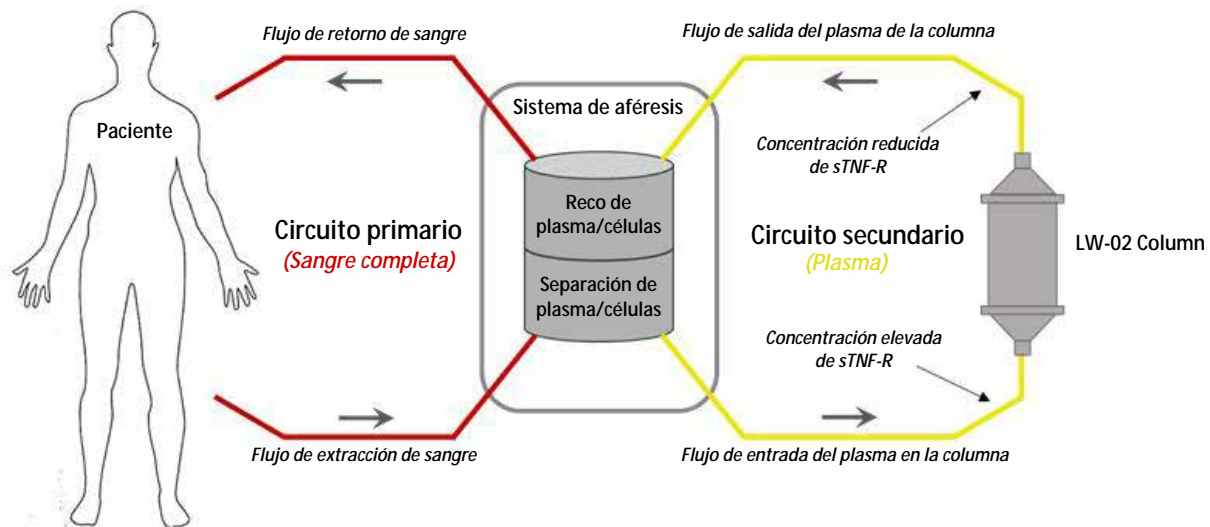
# INSTRUCCIONES DE USO

## LW-02 COLUMN

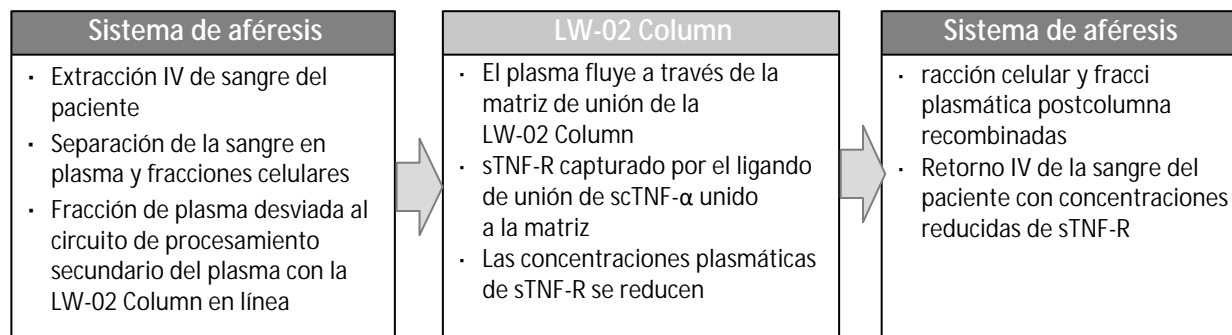
### DESCRIPCIÓN DE LA COLUMNA

La LW-02 Column es una columna de inmunoadsorción por afinidad que extrae selectivamente los receptores solubles del factor de necrosis tumoral (sTNF-R) del plasma humano mediante un procedimiento de aféresis extracorpórea (Immunopheresis®). La columna contiene una matriz de unión dirigida para capturar el receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral (sTNF-R1) y el receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral (sTNF-R2), denominados conjuntamente «receptores solubles del factor de necrosis tumoral» (sTNF-R), alojada en un cilindro de policarbonato biocompatible con puertos Luer-lock y tapones. La matriz de unión consta de un ligando de unión polipeptídico de TNF- $\alpha$  (scTNF- $\alpha$ ) de cadena única patentado, unido covalentemente a esferas de agarosa inertes. Cada columna tiene una capacidad nominal interna de 33 mL con un lecho de esferas de 15 mL de la matriz de unión y 15 mL de tampón de almacenamiento (30 mL de solución en total).

La LW-02 Column está indicada para utilizarse junto con el Sistema de Aféresis Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.), que utiliza técnicas de separación del plasma por centrifugación que permiten el procesamiento secundario del plasma y el uso de la LW-02 Column en línea en el circuito secundario. La interfaz entre la LW-02 Column y el Sistema de Aféresis se representa en la figura 1. En la figura 2 se facilita una imagen de la LW-02 Column.



**Figura 1 – Interfaz entre la LW-02 Column y el Sistema de Aféresis**



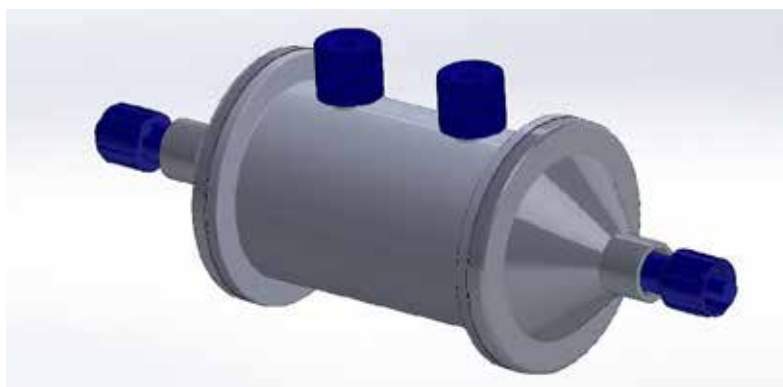


Figura 2 – LW-02 Column

## FINALIDAD PREVISTA / INDICACIONES

La LW-02 Column está indicada para utilizarse con el Sistema de Aféresis Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.) para extraer los receptores solubles 1 y 2 del factor de necrosis tumoral (sTNF-R) del plasma de pacientes de 18 años o más con cáncer de mama avanzado, triple negativo, resistente al tratamiento. No obstante, no se ha demostrado la eficacia clínica de la LW-02 Column. Existen investigaciones clínicas en curso para evaluar la eficacia clínica de la LW-02 Column para esta indicación.

## CONTRAINDICACIONES

El uso de la LW-02 Column está contraindicado en pacientes:

- En los que esté contraindicado el tratamiento con circulación extracorpórea. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (cardiopatía de clase III/IV de la New York Heart Association), en los 3 meses siguientes a un infarto agudo de miocardio, con arritmias o angina inestables, con trastorno convulsivo agudo, o con hipotensión o hipertensión no controladas.
- Que estén recibiendo en ese momento medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ya que los procedimientos sanguíneos extracorpóreos suponen un riesgo potencialmente mortal.
- Que no toleren los procedimientos de aféresis terapéutica, o que hayan mostrado hipersensibilidad asociada a la LW-02 Column o a la aféresis terapéutica.
- Que carezcan de un acceso vascular adecuado para realizar correctamente los procedimientos de aféresis.
- Que estén o se queden embarazadas, o que estén en periodo de lactancia.

## AVISOS

Puede consultar las precauciones de uso relacionadas con la aféresis en el Manual del usuario del Sistema de Aféresis Spectra Optia®.

- La LW-02 Column solo debe utilizarse de acuerdo con estas **Instrucciones de uso** y bajo la supervisión de un médico u otro profesional sanitario.
- La LW-02 Column se suministra estéril. No utilice la LW-02 Column si el embalaje está dañado o el precinto de la bolsa está roto, ya que la esterilidad de la columna podría haberse visto comprometida.
- La LW-02 Column está concebida para un solo uso. No reutilice ni reesterilice la columna. La reutilización de la columna puede suponer un grave riesgo para la salud del paciente y causar

una infección sistémica u otras complicaciones.

- La LW-02 Column debe cebarse y lavarse antes de usarla, y se puede lavar (a discreción del médico) al final del procedimiento de aféresis para devolver al paciente el plasma residual que quede en la columna; consulte **USO Y MANTENIMIENTO DE LA COLUMNA y PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA COLUMNA (CEBADO Y LAVADO)**.
- Se necesita la anticoagulación extracorpórea del circuito de aféresis de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante del Sistema de Aféresis.
- La LW-02 Column debe utilizarse junto con sistemas de aféresis extracorpórea que utilicen técnicas de separación del plasma por centrifugación que permitan el procesamiento secundario del plasma y el uso de la LW-02 Column en línea en el circuito secundario.
- Los pacientes deben tener un acceso vascular adecuado que permita un flujo sanguíneo superior a 50 mL por minuto.
- Se han de supervisar las constantes vitales; si se observa cualquier cambio clínicamente relevante, detenga el tratamiento y proporcione el cuidado de apoyo adecuado basándose en las indicaciones del médico.
- Suspenda el procedimiento en caso de fallo o funcionamiento defectuoso de la LW-02 Column o el Sistema de Aféresis.
- Si se produce una reacción adversa que obligue a interrumpir el tratamiento con la LW-02 Column, el tratamiento no debe reanudarse hasta que el médico lo considere conveniente.
- La terapia Immunopheresis con LW-02 Column se administra intermitentemente con un tratamiento de aproximadamente 3 horas de duración de media. Cada tratamiento no debe superar las 6 horas, y no se deben superar las 720 horas de tiempo de contacto en total a lo largo de la vida. El uso más allá de este intervalo de tiempo puede aumentar el riesgo potencial de genotoxicidad.
  - Por ejemplo, con una duración media del tratamiento de 3 horas por procedimiento, un paciente que recibe 3 tratamientos por semana (que dan como resultado 156 procedimientos durante 1 año) tendría una exposición acumulada a scTNF- $\alpha$  de 468 horas durante el transcurso de 1 año (por debajo del tiempo de contacto máximo recomendado de 720 horas).

## PRECAUCIONES

- El uso seguro y eficaz de la LW-02 Column requiere que el usuario siga cuidadosamente estas instrucciones de uso y las instrucciones de uso suministradas por el fabricante del Sistema de Aféresis. Póngase en contacto con Immunicom, Inc. a través de la dirección [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) para obtener orientación adicional en caso de experimentar problemas con los parámetros de configuración aquí especificados o con la LW-02 Column.
- Debe seguirse una técnica aséptica en todo momento para garantizar la seguridad de los pacientes y mantener la calidad del producto.
- Antes de iniciar el tratamiento con la LW-02 Column, inspeccione todas las vías intravenosas (IV) de procesamiento de sangre y plasma para asegurarse de que no estén obstruidas. Revise la LW-02 Column y los equipos de líneas de los circuitos primario y secundario en busca de fugas durante el cebado y el lavado de la LW-02 Column y a lo largo de todo el procedimiento.
- Si se utiliza como anticoagulante la solución anticoagulante de dextrosa citrato, solución A (ACD-A), es imperativo suministrar al paciente suplementos de calcio adecuados, se deben vigilar los niveles de calcio ionizado según proceda y se debe tratar adecuadamente a los pacientes que muestren signos y síntomas de hipo o hipercalcemia.
- El procedimiento de aféresis con la LW-02 Column no debe iniciarse si el paciente muestra indicios de hipo o hipercalcemia. La hipo o hipercalcemia debe corregirse antes de iniciar el procedimiento.

- La LW-02 Column debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan afecciones subyacentes o preexistentes que puedan ser exacerbadas por el tratamiento, por ejemplo:
  - Trastornos en los que las variaciones agudas en los líquidos puedan precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Afectación de la función renal en la que la expansión o reducción del volumen plasmático pueda ser nociva.
  - Hipotensión clínicamente significativa o en el límite, de modo que una disminución adicional de la presión arterial pudiera ser nociva.
  - Enfermedad vascular significativa en la que una disminución de la presión arterial pudiera dar lugar a anomalías fisiológicas postobstructivas significativas.
  - Sospecha o diagnóstico de enfermedad intracraneal en la que las variaciones en los líquidos o los cambios de presión pudieran exacerbar el problema subyacente del sistema nervioso central.
  - Anemia grave (hematocrito <27 %, hemoglobina <9 g/dL).
  - Infección sistémica.
  - Anomalías preexistentes del sistema de coagulación o historial reciente de acontecimientos trombóticos o tromboembólicos que pudieran aumentar el riesgo de coagulación en el sistema extracorpóreo o desencadenar acontecimientos trombóticos o tromboembólicos.
- Basado en los datos clínicos de seguridad actuales, el tratamiento con la LW-02 Column no debe procesar más de 2 volúmenes de plasma por procedimiento y el tratamiento debe realizarse como máximo 3 veces por semana sin que ningún tratamiento supere, por sí solo, las 6 horas de duración.

## REACCIONES ADVERSAS POSIBLES

La mayoría de los acontecimientos adversos notificados con los procedimientos de aféresis con la LW-02 Column incluyen los asociados a cualquier procedimiento que conlleve circulación sanguínea extracorpórea, procesamiento del plasma o que requiera acceso vascular central. Estos procedimientos conllevan riesgos inherentes como infección, pérdida de sangre por fugas del equipamiento o del equipo de líneas, hemorragia como resultado del uso indebido de anticoagulantes, daños en los eritrocitos y plaquetas por el proceso de centrifugación para la separación del plasma, y control inadecuado del balance de fluido que cause hipertensión o hipotensión.

Los posibles acontecimientos adversos que pueden considerarse previsibles con los procedimientos de aféresis terapéutica, pero que no están relacionados con el tratamiento con la LW-02 Column, incluyen:

- |  |   |   |
|--|---|---|
| · Anemia                               | · Fiebre  | · Prurito/picor                             |
| · Angina/dolor torácico                | · Falta de aliento                                    | · Reacción alérgica                         |
| · Ansiedad                             | · Hematoma  | · Riesgo de electrocución                   |
| · Aturdimiento                         | · Hemólisis   | · Reacción vasovagal                        |
| · Cefalea                              | · Hiperpotasemia                                      | · Separación inadecuada de líquidos         |
| · Coagulopatía                         | · Hiper - o hipocalcemia                              | · Síncope/desmayo                           |
| · Desequilibrio hidroelectrolítico     | · Hiper - o hipotensión                               | · Trombocitopenia                           |
| · Diaforesis                           | · Hiperventilación                                    | · Trombosis en el paciente y el dispositivo |
| · Embolia gaseosa                      | · Hipogammaglobulinemia                               | · Urticaria                                 |
| · Enrojecimiento/manchas               | · Hipomagnesemia                                      |   |
| · Escalofríos                          | · Infección   |   |
| · Fallo del dispositivo                | · Molestias/dolor en el lugar de la inyección/catéter |   |
| · Fasciculaciones/calambres musculares | · Náuseas y vómitos                                   |   |
| · Fatiga                               | · Parestesia dactilar o facial                        |   |

La aféresis terapéutica, incluido el uso de columnas extracorpóreas, puede extraer sustancias y componentes sanguíneos no deseados (como inmunoglobulinas, fármacos, electrólitos, factores de coagulación, etc.) mediante la adsorción inespecífica o como parte del procedimiento general de aféresis. Aunque la LW-02 Column está diseñada para que sea altamente específica y selectiva en la unión de sTNF-R para limitar el riesgo de extraer sustancias y componentes sanguíneos no deseados, existe la posibilidad de la extracción no intencionada de otras sustancias y componentes sanguíneos. No se han evaluado plenamente los efectos a largo plazo de esta extracción. Hasta la fecha, no se han observado indicios de unión inespecífica, activación de complementos o síndrome de liberación de citocinas en las investigaciones clínicas.

## ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Aunque la LW-02 Column está actualmente indicada para utilizarse en el cáncer de mama triple negativo (TNBC), avanzado y resistente al tratamiento, Immunicom, Inc. está realizando ensayos clínicos adicionales para la misma columna en otros tipos de cáncer (cáncer pulmonar de células no microcíticas, melanoma y carcinoma de células renales). Los datos sobre los acontecimientos adversos presentados a continuación incluyen los datos generados en todos los ensayos clínicos en curso, incluido el del cáncer de mama triple negativo. La mayoría de los acontecimientos adversos observados con la LW-02 Column son frecuentes en los pacientes sometidos a un tratamiento extracorpóreo. Sobre la base de las pruebas clínicas acumuladas, no hay indicios de que la LW-02 Column afecte a la frecuencia o la intensidad de estos acontecimientos adversos. Además, las conexiones de las líneas requieren una manipulación que aumenta el riesgo de contaminación y las posibilidades de infección. Se pueden producir otras reacciones de hipersensibilidad (y alérgicas), dado que los pacientes están expuestos a biomateriales adicionales.

Los datos generados a partir de tres ensayos clínicos (más de 1600 tratamientos) muestran que el tratamiento con el dispositivo en diferentes tipos de cáncer tiene un perfil de seguridad constante y que se tolera bien. A lo largo de los ensayos, cuando se utilizó el tratamiento con la LW-02 Column solo o combinado con quimioterapia o inmunoterapia, se produjeron 777 acontecimientos adversos (AA) durante el tratamiento. Los diez acontecimientos adversos que se notificaron con más frecuencia fueron: anemia (15,6 %), neutropenia (5,7 %), vómitos (4,1 %), trombocitopenia (4,0 %), fatiga (3,6 %), escalofríos (3,5 %), hipopotasemia (3,0 %), prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (2,0 %), disnea (2,0 %) e hipercalcemia (2,0 %). De los 777 acontecimientos adversos observados, se consideró que 49 (6,3 %) tenían una relación posible, probable o causal con el tratamiento con la LW-02 Column. Los 5 principales acontecimientos fueron anemia, escalofríos, hipopotasemia, fiebre e hipocalcemia, que representaron el 65 % de estos acontecimientos (es decir, 32 de 49). Otros acontecimientos se notificaron en 2 casos o menos.

Asimismo, 99 de los 777 acontecimientos adversos también cumplían los criterios para clasificarse como acontecimientos adversos graves (AAG). Cinco acontecimientos adversos graves (anemia, derrame pleural, disnea, neumonía e infecciones relacionadas con el dispositivo) representaron el 52 % de estos acontecimientos (es decir, 51 de 99). Otros acontecimientos adversos graves, como dolor de espalda, diarrea, fatiga (secundaria a anemia) y pancitopenia, se notificaron 2 veces o menos. De los 99 acontecimientos adversos graves, se consideró que solo 10 (~10 %) estaban relacionados con el tratamiento con la LW-02 Column, con 4 casos de anemia y uno de úlcera gástrica erosiva, agravamiento de EPOC, derrame pleural, fatiga (secundaria a anemia), disnea (asociada a insuficiencia respiratoria) y trombosis venosa profunda.

Los cambios en los parámetros hematológicos (y en la química sanguínea) son riesgos asociados a la aféresis. Los cambios hematológicos, como la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia también pueden guardar una relación causal con la neoplasia maligna preexistente o con los perfiles de toxicidad

conocidos de los medicamentos antineoplásicos. Además, el tratamiento con la LW-02 Column puede potenciar la toxicidad hematológica de los medicamentos antineoplásicos (por ejemplo, paclitaxel, carboplatino, gemcitabina, irinotecán, etc.). No obstante, este efecto aditivo no se ha confirmado.

Aunque el tratamiento con la LW-02 Column parece ser seguro y tolerarse bien, y no se ha demostrado que conlleve un riesgo significativo de acontecimientos adversos (graves) relacionados con el dispositivo, no se puede eliminar por completo la posibilidad de que se produzcan dichos acontecimientos, incluida la posibilidad de muerte, debido al tratamiento con la columna.

La LW-02 Column se está estudiando cuando se utiliza como monoterapia y en combinación con quimio e inmunoterapia, pero aún no se ha evaluado en combinación con otras modalidades de tratamiento contra el cáncer. Además, el tratamiento con la LW-02 Column puede causar efectos secundarios desconocidos idénticos a los causados por la quimioterapia, la inmunoterapia u otros medicamentos que también afecten al sistema inmunitario.

## INSTRUCCIONES DE FUNCIONAMIENTO

La LW-02 Column se utiliza junto con el Sistema de Aféresis Spectra Optia® (Terumo BCT, Inc.). La LW-02 Column debe conectarse al circuito secundario de plasma.

### 1. USO Y MANTENIMIENTO DE LA COLUMNA

La LW-02 Column debe manipularse con cuidado. No la utilice si el embalaje estéril está dañado o si los tapones se han aflojado o desconectado. Use siempre una técnica aséptica al manipular la LW-02 Column y al realizar todas las conexiones de las líneas.

Almacene la LW-02 Column refrigerada a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C (pero no congele la suspensión). Antes de utilizar la columna, extraícala del almacenamiento en frío y espere a que se atempere.

Antes de conectar la LW-02 Column al equipo de líneas del Sistema de Aféresis Spectra Optia®, inviértala suavemente varias veces para permitir una resuspensión uniforme del lecho de esferas en la columna. Ceba y lave la columna antes de utilizarla; consulte el **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA COLUMNA (CEBADO Y LAVADO)**.

Proteja la columna de las fuentes de calor y radiación.

La LW-02 Column es un producto de un solo uso. No reesterilice ni reutilice la columna.

### 2. MATERIAL NECESARIO

Tabla 1: Materiales y finalidad\*

CANT.	Material	Finalidad
Incluido:		
1	LW-02 Column	Extracción de sTNF-R del plasma
No incluido pero necesario:		
1	Soporte de montaje de la columna	Sujeta la LW-02 Column en posición vertical al Sistema de Aféresis durante el procedimiento.

2	Bolsa de residuos con una capacidad mínima de 1 L de líquido en total	Recoge la solución salina utilizada para enjuagar/cebar la LW-02 Column, que no está destinada a ser infundida en el paciente, así como la solución de enjuague después del tratamiento. La bolsa debe desecharse como residuo biopeligroso.
1 L	Solución salina normal (0,9 %) a temperatura ambiente	Cebado antes del tratamiento (1 L), enjuague después del tratamiento (200 mL), si es necesario.
1	Llave de paso	Para controlar el flujo de salida de la LW-02 Column hacia la bolsa de residuos durante el lavado o hacia la vía de retorno de plasma durante el tratamiento.

*\*Se necesitarán otros materiales para configurar correctamente el Sistema de Aféresis; consulte las recomendaciones suministradas en las instrucciones de uso del fabricante para el Sistema de Aféresis específico que está utilizando.*

### 3. CONSIDERACIONES SOBRE LA ANTICOAGULACIÓN

El proceso de aféresis conlleva la separación mecánica del plasma y las fracciones celulares de la sangre total. La anticoagulación correcta del circuito extracorpóreo del Sistema de Aféresis asegura un flujo de sangre adecuado a través del circuito durante el procedimiento y que no se produzca coagulación en el circuito extracorpóreo. El usuario debe seguir las recomendaciones de anticoagulación incluidas en las instrucciones de uso del fabricante del Sistema de Aféresis concreto que se esté utilizando, para asegurarse de que se utilice un método de anticoagulación adecuado durante el procedimiento. En general, se prefiere el uso de una solución anticoagulante de ACD-A frente a otros anticoagulantes. Si se utiliza ACD-A, se deben vigilar los niveles de calcio ionizado y se debe tratar adecuadamente a los pacientes que muestren signos y síntomas de hipo e hipercalcemia. Se deben administrar de forma profiláctica al paciente suplementos de calcio adecuados (por vía oral o IV) antes de y/o durante el procedimiento.

El médico responsable del tratamiento es quien tiene la responsabilidad de prescribir el anticoagulante utilizado, y todo el personal que participe en los procedimientos de aféresis debe estar familiarizado con el prospecto del fabricante del anticoagulante antes de utilizarlo.

### 4. PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA COLUMNA (CEBADO Y LAVADO)

1. Extraiga la columna del almacenamiento en frío y espere a que se atempere antes de utilizarla.
2. Inspeccione y verifique que el embalaje esté intacto y que la LW-02 Column no presente daños ni fugas. No la utilice si el embalaje está dañado o si los tapones se han aflojado o desconectado.
3. Prepare el Sistema de Aféresis para realizar un cebado con solución salina, siguiendo las instrucciones de uso del fabricante. Si el sistema lo pide, use los parámetros definidos en la tabla 2 para configurar el Sistema de Aféresis.
4. Abra la bolsa de plástico que contiene la LW-02 Column, separando las 2 membranas por el extremo abrefácil.
5. Verifique que los tapones de los dos puertos laterales (situados en el lateral de la columna) estén bien sujetos a la columna. NO QUITE los tapones de los puertos laterales.
6. El lecho de esferas de la matriz de unión puede haberse separado o asentado durante el almacenamiento. Mezcle el contenido de la LW-02 Column invirtiéndola suavemente varias veces hasta que la matriz de unión esté resuspendida homogéneamente en el tampón de almacenamiento.
7. Utilizando una técnica aséptica, quite un tapón Luer azul y conecte el puerto a la línea Luer de entrada. Invierta el dispositivo (para asegurarse de que el flujo vaya de abajo a arriba), quite el otro tapón Luer azul, conecte la llave de 3 vías y conéctela a la línea Luer de salida. La LW-02 Column es bidireccional y permite utilizar cualquier extremo como entrada del plasma.

8. Sujete firmemente la LW-02 Column al Sistema de Aféresis en orientación vertical (NO horizontal), asegurándose de que el flujo vaya de abajo a arriba.
9. Guarde los tapones Luer azules de los puertos de entrada y de salida de la columna.
10. Conecte la LW-02 Column en línea con el circuito de plasma secundario del Sistema de Aféresis, de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante. No obstante, como práctica habitual, **asegúrese de que el plasma entre por la parte inferior de la columna y salga por la parte superior** (es decir, que el líquido que fluye a través de la LW-02 Column se dirija siempre hacia arriba).
11. Ceba y lave la LW-02 Column con 1 L de solución salina normal al 0,9 %. Asegúrese de que la LW-02 Column y las líneas del circuito de plasma se mantengan sin fugas. Verifique visualmente que se haya purgado todo el aire de la columna y de todos las líneas del circuito de plasma.

## 5. PROCEDIMIENTO

1. Prepare el Sistema de Aféresis Spectra Optia® siguiendo las instrucciones de uso del fabricante. Use los parámetros definidos en la **tabla 2** para configurar los parámetros de funcionamiento específicos del procedimiento con la LW-02 Column.
2. Asegúrese de que los catéteres del paciente estén conectados correctamente a las vías de entrada y de salida del Sistema de Aféresis.
3. Inicie el procedimiento.
4. Ajuste los flujos según sea necesario, en función de la tolerancia del paciente y de los parámetros especificados en la tabla 2. Gestione la anticoagulación (incluidos los suplementos de calcio, si se utilizan) según se haya indicado y de acuerdo con las instrucciones de uso del Sistema de Aféresis. El flujo de plasma no debe superar los 50 mL/min.
5. Supervise el procedimiento y observe el estado general del paciente, midiendo periódicamente las constantes vitales según los procedimientos normalizados de trabajo de su centro.
6. Al final del procedimiento, siga las instrucciones del Sistema de Aféresis o las órdenes del médico para devolver el plasma y los componentes celulares restantes al paciente, incluida la opción de lavar la columna con 200 mL de solución salina al 0,9 %.
7. Una vez concluido el procedimiento, siga las instrucciones del Sistema de Aféresis para finalizar el procedimiento y desconecte las líneas del paciente.

**Tabla 2: Parámetros de funcionamiento específicos del procedimiento**

Parámetro	Descripción	Valor	
Volúmenes de plasma tratados	Objetivo principal del ciclo. Número de volúmenes de plasma del paciente que se han de tratar.	2,0	Volúmenes de plasma
Volumen desviado para el cebado	Volumen de la LW-02 Column, que es también el volumen de plasma utilizado para desplazar el líquido que se usa para cebar la LW-02 Column.	25	mL
Límite de la alarma de presión del plasma (notificación)	Límite en el cual se notifica al usuario del aumento de presión en la línea del plasma.	200	mm Hg
Límite de la alarma de presión del plasma (máximo)	Límite en el cual se activa la alarma de presión de la vía del plasma.	250	mm Hg
Límite del flujo de plasma (máximo)	El intervalo óptimo del flujo de plasma es 40-50 mL/min.	50	mL/min
Flujo de cebado y lavado	Flujo de solución salina normal para lavar la columna.	≤100	mL/min







## 6. PROCEDIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

1. Una vez concluido el procedimiento, siga las instrucciones del Sistema de Aféresis para finalizar el procedimiento y desconecte al paciente.
2. Introduzca la LW-02 Column en la bolsa para residuos biopeligrosos y deséchela de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo para la eliminación de residuos biopeligrosos y hemoderivados de su centro.

## 7. SUPERVISIÓN DEL PACIENTE

Supervise las constantes vitales del paciente antes, durante y después del procedimiento durante aproximadamente 60 minutos o conforme al procedimiento normalizado del centro y las órdenes del médico.

## SÍMBOLOS ISO EN LA ETIQUETA DEL PRODUCTO

	Fabricante		No reesterilizar
	Representante autorizado		No utilizar si el sistema de barrera estéril del producto o su embalaje se han visto comprometidos
	Fecha de fabricación		Frágil, manipular con cuidado
	Fecha de caducidad		Proteger de las fuentes de calor y radioactividad
	Código de lote		Límite de temperatura
	Número de serie		No reutilizar
	Apirógeno		Consultar las instrucciones de uso
	Esterilizado por radiación		Precaución
	Filtro de líquido con tamaño de poro		Importador
	Sistema de barrera estéril única		Número de catálogo del fabricante
	Producto sanitario		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, EE. UU.		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Polonia
			

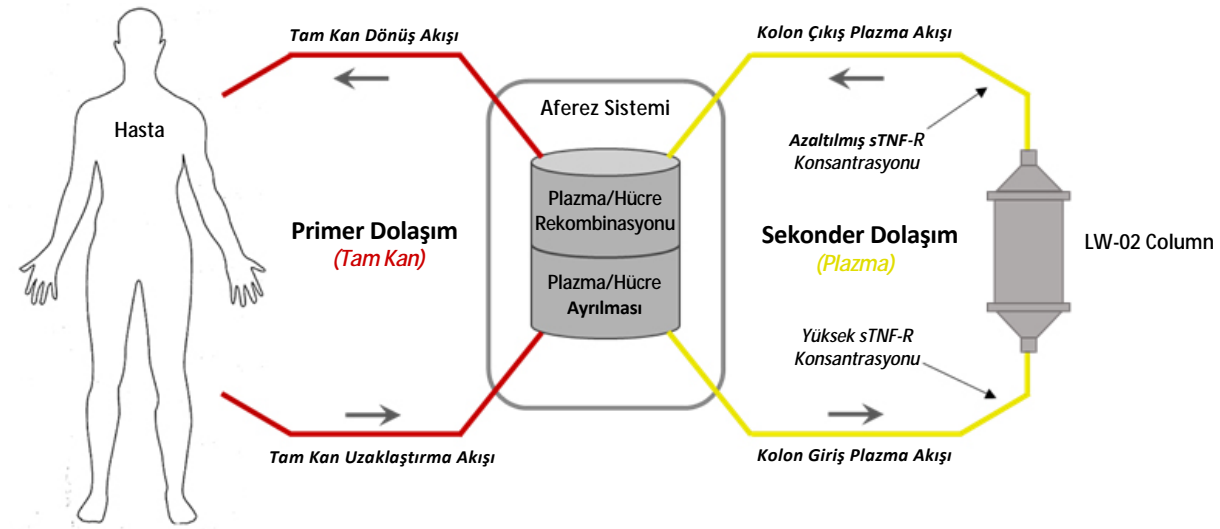
# KULLANIM TALİMATI

## LW-02 COLUMN

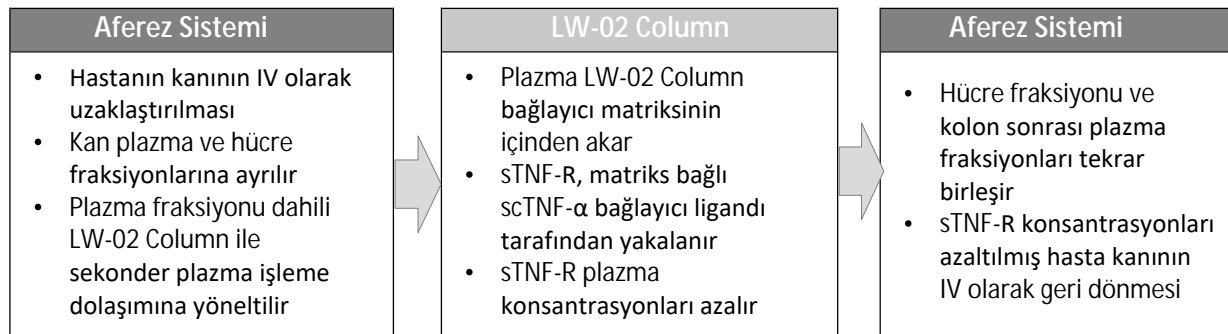
### KOLON AÇIKLAMASI

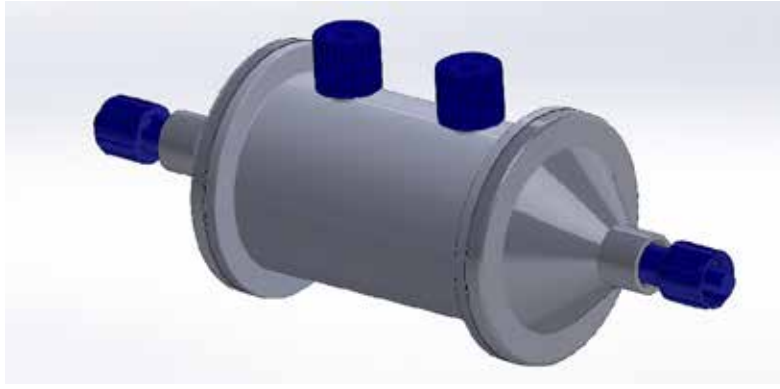
LW-02 Column bir ekstrakorporeal aferez (Immunopheresis®) prosedürü yoluyla çözünür tümör nekroz faktörü reseptörlerini (sTNF-R'ler) insan plazmasından seçici bir şekilde uzaklaştıran bir immünoadsorpsiyon afinite kolonudur. Luer kilitli sıvı portlarına ve uç kapaklarına sahip biyoyumlu polikarbonat bir silindirin içine yerleştirilmiş kolon, toplu olarak çözünür tümör nekroz faktörleri (sTNF-R'ler) olarak anılan çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü 1'i (sTNF-R1) ve çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü 2'yi (sTNF-R2) yakalamak için hedeflenmiş bir bağlayıcı matriks içerir. Bağlayıcı matriks, inert agaroz taneciklerine kovalent olarak bağlı özel bir tek zincirli TNF- $\alpha$  (scTNF- $\alpha$ ) polipeptit bağlayıcı ligandından oluşur. Her kolon, 15 mL'lik bağlayıcı matriks tanecik yatağı ve 15 mL'lik saklama tamponu (toplam 30 mL çözelti) içeren 33 mL'lik nominal dahili bir kapasiteye sahiptir.

LW-02 Column; sekonder plazma işlemeye ve sekonder dolaşım içinde LW-02 Column'ın dahili kullanımına imkân veren santrifüj plazma ayırma teknikleri kullanan Spectra Optia® Aferez Sistemi (Terumo BCT, Inc.) ile birlikte kullanılmak için tasarlanmıştır. LW-02 Column ile aferez sistemi arasındaki arayüz Şekil 1'de gösterilmektedir. LW-02 Column'ın resmi Şekil 2'de sunulmaktadır.



Şekil 1 – LW-02 Column ile Aferez Sistemi arasındaki Arayüz





Şekil 2 – LW-02 Column

### KULLANIM AMACI / KULLANIM ENDİKASYONLARI

LW-02 Column; ilerlemiş, refrakter, üçlü negatif meme kanseri olan 18 yaş ve üzeri hastaların plazmasından çözünür Tümör Nekroz Faktörü Reseptörleri (sTNF-R'ler) 1 ve 2'nin uzaklaştırılması amacıyla Spectra Optia® Aferez Sistemi (Terumo BCT, Inc.) ile birlikte kullanılmak için endikedir. Ancak LW-02 Column'ın klinik etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu endikasyon için LW-02 Column'ın klinik etkililiğini değerlendiren klinik araştırmalar devam etmektedir.

### KONTRENDİKASYONLAR

LW-02 Column'ın kullanımı aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Ekstrakorporeal dolaşım tedavisinin kontrendike olduğu hastalar. Örneğin, şiddetli kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti kalp hastalığı Sınıf III/IV), 3 ay içinde akut miyokard infarktüsü, stabil olmayan aritmi veya stabil olmayan anjina, akut epilepsi veya kontrol edilmeyen hipotansiyon veya hipertansiyon olan hastalar.
- Ekstrakorporeal kan prosedürleri potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir riske neden olabileceğinden halihazırda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör ilaçları alan hastalar.
- Terapötik aferez prosedürlerini tolere edemeyen veya LW-02 Column yahut terapötik aferez ile ilişkili olarak hipersensitivite göstermiş hastalar.
- Aferez prosedürlerini düzgün bir şekilde gerçekleştirmek için yeterli vasküler erişimi olmayan hastalar.
- Hamile kalmış, hamile olan veya halihazırda emziren hastalar.

### UYARILAR

Aferez kullanımında dikkat edilecek hususlar için Spectra Optia® Aferez Sistemi Kullanıcı El Kitabına bakınız.

- LW-02 Column sadece bu **Kullanım Talimatına** göre ve bir hekimin ya da diğer bir sağlık hizmetleri uzmanının sorumluluğu ve gözetimi altında kullanılmalıdır.
- LW-02 Column steril bir şekilde sunulmaktadır. Sterilliliği zarar görmüş olabileceğinden, ambalajı hasar görmüş veya torbasının mührü kırılmış ise LW-02 Column'ı kullanmayın.
- LW-02 Column tek kullanımlık olarak tasarlanmıştır. Kolonu tekrar kullanmayın veya tekrar sterilize etmeyin. Kolonun tekrar kullanımı hastada ciddi bir sağlık riskine neden olabilir ve sistemik enfeksiyona ya da diğer komplikasyonlara yol açabilir.
- LW-02 Column kullanım öncesinde hazırlama veya yıkama gerektirir ve kolonda kalan rezidüel plazmanın hastaya dönmesi için aferez prosedürünün sonunda (hekimin takdirine göre)

yıkanabilir – bkz. **KOLONUN KULLANIMI VE BAKIMI** ve bkz. **KOLONU HAZIRLAMA PROSEDÜRÜ (HAZIRLAMA VE YIKAMA)**.

- Aferez dolaşımının ekstrakorporeal antikoagülasyonu aferez sistemi üreticisinin işletim talimatına göre gerçekleştirilmelidir.
- LW-02 Column; sekonder plazma işlemeye ve sekonder dolaşım içinde LW-02 Column'ın dahili kullanımına imkân veren santrifüj plazma ayırma teknikleri kullanan ekstrakorporeal aferez sistemleri ile birlikte kullanılmak içindir.
- Hastaların dakikada 50 mL'den fazla kan akışına izin veren yeterli vasküler erişimi olmalıdır.
- Hayati bulgular izlenmelidir; eğer klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlemlenirse tedaviyi durdurun ve/veya hekimin verdiği bilgiler ışığında uygun destekleyici bakım sunun.
- LW-02 Column'ın veya aferez sisteminin hata veya arıza vermesi durumunda prosedürü durdurun.
- LW-02 Column tedavisinin durdurulmasını gerektiren bir yan etki meydana gelirse, hekim tedavinin devam etmesine izin verinceye kadar tedavi durdurulmalıdır.
- LW-02 Column Immunopheresis, yaklaşık 3 saat süren ortalama bir tedavi ile birlikte aralıklı olarak uygulanır. Tek bir tedavi 6 saati geçmemeli ve toplam maruziyet süresi 720 saati geçmemelidir. Bu zaman diliminden fazla kullanım, potansiyel genotoksisite riskini artırabilir.
  - Örneğin, prosedür başına ortalama 3 saatlik tedavi süresiyle, haftada 3 tedavi alan bir hastanın (1 yıl boyunca 156 uygulama ile sonuçlanır) bir yıl boyunca kümülatif scTNF- $\alpha$ 'ya maruziyeti 468 saat (önerilen maksimum 720 saatlik maruziyet süresinin altında) olacaktır.

## ÖNLEMLER

- LW-02 Column'ın güvenli ve etkili kullanımı için kullanıcının hem bu Kullanım Talimatına hem de aferez sisteminin üreticisi tarafından sunulan işletim talimatına dikkatli bir şekilde uyması gerekir. Burada belirtilen konfigürasyon parametreleri ve LW-02 Column ile ilgili sorunlar hakkında daha fazla bilgi almak için [product.support@immunicom.com](mailto:product.support@immunicom.com) üzerinden Immunicom, Inc. ile iletişime geçin.
- Hasta güvenliğinin ve ürün kalitesinin korunmasını sağlamak için aseptik tekniğe her zaman uyulmalıdır.
- LW-02 Column ile tedaviye başlamadan önce tıkalı olmadıklarından emin olmak için tüm intravenöz (IV), kan ve plazma işleme hatlarını denetleyin. LW-02 Column'ın hazırlanması ve yıkanması sırasında ve tüm prosedür boyunca LW-02 Column ile primer ve sekonder dolaşımın boru setlerini sızıntılara karşı izleyin.
- Eğer Antikoagülan Sitrat Dekstroz Çözeltisi olan Çözelti A (ACD-A) antikoagülan olarak kullanılırsa, uygun kalsiyum takviyesi zorunludur; iyonize kalsiyum düzeyleri uygun görülürse izlenmeli ve hipokalsemi veya hiperkalsemi belirtileri ve semptomları gösteren hastalar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.
- Hasta hipokalsemi veya hiperkalsemi bulguları sergiliyorsa LW-02 Column aferez prosedürüne başlanmamalıdır. Hipokalsemi veya hiperkalsemi, prosedüre başlanmadan önce tedavi edilmelidir.
- LW-02 Column, tedaviyle alevlenebilecek altta yatan veya önceden var olan aşağıda belirtilen hastalıkları bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:
  - Akut sıvı değişimlerinin konjestif kalp yetmezliğine yol açabileceği hastalıklar
  - Plazma hacmindeki genişleme veya azalmanın zararlı olabileceği böbrek yetmezliği
  - Kan basıncındaki ilave azalmanın zararlı olabileceği klinik olarak anlamlı hipotansiyon veya sınırdaki hipotansiyon
  - Kan basıncındaki düşüşün anlamlı post-obstruktif fizyolojik anormalliklere yol açabileceği anlamlı vasküler hastalık

- Sıvı deęişimlerinin veya basınç deęişikliklerinin altta yatan merkezi sinir sistemi problemini alevlendirebileceęi doęrulanmıř veya řüpheli intrakranyal hastalık
- řiddetli anemi (hematokrit < %27, hemoglobin < 9 g/dL)
- Sistemik enfeksiyon
- Ekstrakorporeal sistem pıhtılařması veya trombotik ya da tromboembolik olay riskini artıracak yakın geçmiřte yařanan trombotik veya tromboembolik olaylar veya koagölasyon sisteminde önceden var olan anormallikler.
- Güncel klinik güvenilirlik verilerine göre LW-02 Column tedavisi bir prosedürde 2 plazma hacminden fazlasını iřleme tabii tutulmamalıdır ve tedavi, süresi 6 saati ařmayan tek bir tedavi ile haftada en fazla üç (3) kere gerçekleřtirilmelidir.

## MUHTEMEL YAN ETKİLER

LW-02 Column ile gerçekleřtirilen aferez prosedürleri ile iliřkili olarak rapor edilen yan etkilerin çoęu ekstrakorporeal kan dolařımı, plazma iřleme içeren veya merkezi vasküler eriřim gerektiren prosedürler ile iliřkilidir. Bu prosedürler enfeksiyon, ekipman veya boru sızıntılarına baęlı kan kaybı, antikoagölünlerin yanlış kullanımına baęlı kanama, plazma ayırma santrifüj iřlemine baęlı olarak eritrositlerin ve trombositlerin zarar görmesi ve sıvı dengesinin hipertansiyona veya hipotansiyona yol açacak řekilde yanlış yönetilmesi gibi doęal riskler tařır.

Terapötik aferez prosedürleriyle ortaya çıkması beklenebilecek; ancak LW-02 Column tedavisi ile iliřkisi olmadığı düşünölen muhtemel yan etkiler:

- |   |                                   |                                     |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| • Alerjik reaksiyon                           | • Hematom                         | • Mide bulantısı ve kusma           |
| • Anemi                                       | • Hemoliz                         | • Nefes darlıęı                     |
| • Anjina/göęüs aęrısı                         | • Hiperkalemi                     | • Parmakta ve/ veya yüzde parestezi |
| • Anksiyete                                   | • Hiperkalsemi veya hipokalsemi   | • Prurit/kařıntı                    |
| • Ateř  | • Hipertansiyon veya hipotansiyon | • Senkop/bayıma                     |
| • Bař aęrısı                                  | • Hiperventilasyon                | • Sersemlik                         |
| • Cihaz Arızası                               | • Hipogamaglobulinemi             | • Sıvı Dengesizlięi                 |
| • Diyaforez                                   | • Hipomagnezemi                   | • Sıvıların Yetersiz Ayrılması      |
| • Elektrik arpma Tehlikesi                   | • Hipomagnezemi                   | • Trombositopeni                    |
| • Enfeksiyon                                  | • Kas çekilmesi veya kramp        | • Ürtiker                           |
| • Enjeksiyon/kateter yerinde rahatsızlık/aęrı | • Kızarıklık/leke                 | • Üřüme                             |
| • Hastada ve cihazda tromboz                  | • Koagölopati                     | • Vazovagal reaksiyon               |
| • Hava embolisi                               |                                   | • Yorgunluk                         |

Ekstrakorporeal kolonların kullanımı dahil olmak üzere terapötik aferez, spesifik olmayan adsorpsiyon yoluyla veya genel aferez prosedürünün bir parçası olarak hedefte olmayan kan bileřenlerini ve maddelerini (örn. immünoglobulinler, ilaçlar, elektrolitler, koagölasyon faktörleri vs.) uzaklařtırma potansiyeline sahiptir. LW-02 Column, hedefte olmayan kan bileřenlerinin ve maddelerinin uzaklařtırılma riskini sınırlamak için sTNF-R'lerin baęlanması açısından oldukça spesifik ve seçici olacak řekilde tasarlanmasına raęmen dięer kan bileřenlerinin ve maddelerinin istemsizce uzaklařtırılma potansiyeli vardır. Bu uzaklařtırmanın uzun süreli etkileri tam olarak deęerlendirilmemiřtir. Bugüne kadar klinik arařtırmalarda hedef dıřı baęlanmaya, kompleman aktivasyonuna veya sitokin salınım sendromuna iliřkin gözlemlenmiř bir kanıt yoktur.

## YAN ETKİLER

LW-02 Column ilerlemiş, refrakter TNBC'de kullanım için halihazırda endike olmakla birlikte, Immunicom, Inc. aynı kolon için diğer kanser türlerinde (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, melanom ve renal hücreli karsinom) ek klinik çalışmalar yürütmektedir. Aşağıda sunulan advers olay verileri, TNBC dahil olmak üzere devam eden tüm klinik çalışmalardan elde edilen verileri içermektedir. LW-02 Column ile gözlemlenen yan etkilerin çoğu ekstrakorporeal tedavi görmüş hastalar için yaygındır. Biriken klinik delillere göre LW-02 Column'ın bu yan etkilerin sıklığını veya şiddetini etkilediğine dair herhangi bir gösterge bulunmamaktadır. Ayrıca boru bağlantıları taşımayı gerektirdiğinden kontaminasyon riskini ve enfeksiyon potansiyelini artırır. Hastaların ek biyolojik malzemelere maruz kalacağı düşünüldüğünde ek hipersensitivite (ve alerjik) reaksiyonları olasıdır.

Üç klinik çalışmadan edinilen veriler (1600'den fazla tedavi) farklı kanser türlerinde bu cihazla yapılan tedavinin tutarlı ve iyi tolere edilen bir güvenilirlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. LW-02 Column tedavisinin tek başına veya kemoterapi ya da immünoterapi ile birlikte kullanıldığı bu çalışmalar sırasında, tedavi ile ortaya çıkan 777 yan etki (YE) gerçekleşmiştir. En sık gözlemlenen ilk 10 YE; anemi (%15,6), nötropeni (%5,7), kusma (%4,1), trombositopeni (%4,0), yorgunluk (%3,6), üşüme (%3,5), hipokalemi (%3,0), aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması (%2,0), dispne (%2,0) ve hiperkalsemidir (%2,0). Gözlemlenen 777 YE'den 49'unun (%6,3) LW-02 Column tedavisi ile olası, muhtemel veya nedensel ilişkisinin olduğu kabul edilmiştir. Bu olaylar arasında anemi, üşüme, hipokalemi, pireksi ve hipokalsemi 49 olayın 32'sinden (%65) sorumlu ilk 5 olaydır. Diğer olaylar 2 veya daha az olguda bildirilmiştir.

Ayrıca 777 YE'den 99'u da ciddi yan etki (CYE'ler) olarak kategorize edilmek için kriterleri karşılamıştır. Beş (5) CYE - anemi, plevral efüzyon, dispne, pnömoni ve cihazla ilişkili enfeksiyonlar 99 olayın 51'inden (%52) sorumludur. Diğer CYE'ler 2 veya daha az defa bildirilmiş olup bunlar sırt ağrısı, diyare, yorgunluk (anemiye sekonder olarak) ve pansitopenidir. 99 CYE'den yalnızca 10'unun (~%10) LW-02 Column tedavisi ile ilişkili olduğu kabul edilmiş olup bunlar 4 anemi olgusu ve birer gastrik eroziv ülser, KOAH alevlenmesi, plevral efüzyon, yorgunluk (anemiye sekonder olarak), dispne (solunum yetmezliğiyle bağlantılı) ve derin ven trombozu olgusudur.

Hematolojik parametrelerdeki (ve kan kimyasındaki) değişiklikler aferez ile bağlantılı risklerdir. Anemi, nötropeni ve trombositopeni dahil olmak üzere hematolojik değişiklikler altta yatan malignite ve/veya kemoterapötik ilaçların bilinen toksisite profilleri ile nedensel olarak ilişkili olabilir. Ayrıca LW-02 Column tedavisi kemoterapötik ilaçların (örn. paklitaksel, karboplatin, gemisitabin, irinotekan vs.) hematolojik toksisitesini artırabilir; ancak bu artırıcı etki kanıtlanmamıştır.

LW-02 Column tedavisinin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gözükmekte olup cihazla ilişkili (C) YE'ler açısından anlamlı bir risk taşıdığına dair bilgi yoktur; kolon tedavisinin neden olacağı ölüm ihtimali dahil bu tür olayların gerçekleşme ihtimali tümüyle ortada kaldırılamaz.

LW-02 Column monoterapi olarak ve kemoterapi veya immünoterapi ile birlikte kullanıldığında incelenmektedir; ancak diğer anti kanser tedavisi modaliteleri ile birlikte henüz değerlendirilmemiştir. Buna ek olarak LW-02 Column tedavisi kemoterapinin ve immünoterapinin yahut immün sistemi etkileyen diğer ilaçların neden olduğu yan etkilerden ayırt edilemeyecek bilinmeyen yan etkilere neden olabilir.

## ÇALIŞTIRMA TALİMATI

LW-02 Column, Spectra Optia® Aferez Sistemi (Terumo BCT, Inc.) ile birlikte kullanılır. LW-02 Column sekonder plazma dolaşımına bağlanmalıdır.

### 1. KOLONUN KULLANIMI VE BAKIMI

LW-02 Column dikkatli bir şekilde taşınmalıdır. Steril ambalaj zarar görmüş veya kapaklar gevşemiş ya da çıkmış görünüyorsa kullanmayın. LW-02 Column'ı taşıırken veya boru bağlantılarını yaparken her zaman aseptik tekniği kullanın.

LW-02 Column'ı 2-8 °C aralığında buzdolabında saklayın (ancak süspansiyonu dondurmayın). Kolonu kullanmadan önce soğuk saklama alanından çıkarın ve kolonun ortam (oda) sıcaklığına ulaşmasını bekleyin.

LW-02 Column'ı Spectra Optia® Aferez Sisteminin boru setine bağlamadan önce kolonun içindeki tanecik yatağını tekdüze bir şekilde yeniden süspansiyon haline getirmek için kolonu birkaç kez nazikçe ters çevirin. Kullanmadan önce kolonu hazırlayın ve yıkayın - bkz. **KOLONU HAZIRLAMA PROSEDÜRÜ (HAZIRLAMA VE YIKAMA)**.

Kolonu ısı ve radyasyon kaynaklarından koruyun.

LW-02 Column tek kullanımlık bir cihazdır. Tekrar sterilize etmeyin veya tekrar kullanmayın.

### 2. GEREKLİ MALZEMELER

Tablo 1: Materyaller ve Amaç\*

Miktar	Materyal	Amaç
Dahil olan:		
1	LW-02 Column	sTNF-R'lerin plazmadan uzaklaştırılması
Dahil değildir; ancak gereklidir:		
1	Kolon bağlantı parçası	LW-02 Column'ı prosedür sırasında aferez sistemine dik konumda sabitlet.
2	Toplamda en az 1 L taşıma kapasitesine sahip atık torbası	LW-02 Column'ı durulamak/hazırlamak için kullanılan, hastaya infüzyon yapılması amaçlanmayan salini toplamasının yanı sıra tedavi sonrası durulama malzemesini de toplar. Torba biyotehlikeli atık olarak imha edilmelidir.
1 L	Ortam sıcaklığındaki normal salin (%0,9)	Tedavi öncesi hazırlık (1 L), gerekirse tedavi sonrası durulama malzemesi (200 mL).
1	Vana	LW-02 Column'ın yıkama sırasında atık torbasına, tedavi sırasında da dönüş plazma hattına çıkış akışını kontrol eder.

*\*Aferez sistemini düzgün bir şekilde kurmak için ek materyaller gerekebilir; lütfen kullanılan spesifik aferez sistemine yönelik üretici işletim talimatında sunulan tavsiyelere bakınız.*

### 3. ANTIKOAGÜLASYONLA İLGİLİ KONULAR

Aferez süreci plazma ve hücre fraksiyonlarının tam kandan mekanik olarak ayrılmasını içerir. Aferez sisteminin ekstrakorporeal dolaşımının uygun antikoagülasyonu dolaşımdaki kan akışının prosedür sırasında yeterli olmasını ve ekstrakorporeal dolaşımda pıhtılaşmanın olmamasını sağlar. Kullanıcı, prosedür sırasında uygun antikoagülasyon yönteminin kullanılması için kullanılan spesifik aferez sistemine yönelik üretici işletim talimatında sunulan antikoagülasyon tavsiyelerine uymalıdır. Diğer antikoagülanlar yerine genelde ACD-A antikoagülan çözeltisinin kullanımı tercih edilir. ACD-A kullanılıyorsa iyonize kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve hipokalsemi ve/veya hiperkalsemi belirtileri ve semptomları gösteren hastalar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Prosedürden önce ve/veya prosedür sırasında hastaya kalsiyum ile yeterli profilaktik takviye (IV veya oral) sağlanmalıdır.

Uzman doktor, kullanılan antikoagülanın reçete edilmesinden sorumludur ve aferez prosedürlerinin uygulamasına katılan tüm personel kullanım öncesinde antikoagülanın üretici prospektüsü hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

### 4. KOLONU HAZIRLAMA TALİMATI (HAZIRLAMA VE YIKAMA)

1. Kolonu kullanmadan önce soğuk saklama alanından çıkarın ve kolonun oda sıcaklığına gelmesini bekleyin.
2. Ambalajın sağlam olduğunu ve LW-02 Column'ın zarar görmediğini veya sızdırmadığını kontrol edin ve doğrulayın. Ambalaj zarar görmüş veya kapaklar gevşemiş ya da çıkmış görünüyorsa kullanmayın.
3. Üreticinin işletim talimatına göre salin hazırlığı gerçekleştirmek için aferez sistemini hazırlayın. İstenirse, aferez sistemini konfigüre etmek için Tablo 2'de tanımlanan parametreleri kullanın.
4. LW-02 Column içeren plastik torbayı kolay açılır uçtaki 2 membranı soyarak açın.
5. İki yandaki port kapaklarının (kolonun yanında yer almaktadır) kolona sıkıca takılı olduklarından emin olun. Yan port kapaklarını ÇIKARMAYIN.
6. Saklama sırasında bağlayıcı matriks tanecik yatağı ayrılmış veya çökelmiş olabilir. Bağlayıcı matriks saklama tamponunda homojen bir şekilde yeniden süspansiyon haline gelinceye dek LW-02 Column'ın içeriğini kolonu birkaç kez nazikçe ters çevirerek karıştırın.
7. Aseptik teknik kullanarak bir mavi Luer uç kapağını çıkarın, sıvı portunu giriş Luer boru hattına bağlayın. Cihazı ters çevirin (akışın alttan üste doğru olduğundan emin olmak için) ve diğer mavi Luer uç kapağını çıkarın, vanayı bağlayın ve cihazı çıkış Luer borusuna bağlayın. LW-02 Column, her iki ucunda plazma akış girişi olarak kullanılmasına izin verecek şekilde iki yönlüdür.
8. LW-02 Column'ı dikey (yatay DEĞİL) bir konumda olacak şekilde aferez sistemine sıkıca sabitleyin ve akışın alttan üste doğru olduğundan emin olun.
9. Kolon giriş ve çıkış portlarına ait mavi Luer uç kapaklarını saklayın.
10. Üreticinin işletim talimatına göre LW-02 Column'ı aferez sisteminin sekonder plazma dolaşımına uygun bir şekilde bağlayın. Ancak standart uygulama olarak, **plazmanın kolonun altından girip kolonun üstünden çıktığından emin olun** (yani LW-02 Column'daki sıvı akışı her zaman yukarı doğru olmalıdır).
11. LW-02 Column'ı 1 L %0,9 normal salin ile hazırlayın ve yıkayın. LW-02 Column'ın ve plazma dolaşım borularının sızdırmadığından emin olun. Tüm havanın kolondan ve plazma dolaşımındaki tüm borulardan tahliye edildiğini görsel olarak doğrulayın.

### 5. UYGULAMA

1. Üreticinin işletim talimatına göre Spectra Optia® Aferez Sistemini hazırlayın. LW-02 Column'ın uygulamaya özel işletim parametrelerini konfigüre etmek için Tablo 2'de tanımlanan parametreleri kullanın.
2. Hastanın kateterinin/kateterlerinin aferez sisteminin giriş ve çıkış hatlarına düzgün bir şekilde bağlandığından emin olun.

3. Uygulamayı başlatın.
4. Akış hızlarını hastanın toleransına ve Tablo 2’de belirtilen parametrelere göre gerektiği şekilde ayarlayın. Antikoagülasyonu (kullanılırsa kalsiyum takviyesi dahil), tavsiye edildiği üzere ve aferez sistemi işletim talimatına göre yönetin. Plazma akış hızı 50 mL/dak.’yi geçmemelidir.
5. Uygulamayı izleyin ve kurumunuzun standart işletim talimatlarına (SOP) göre hayati bulguların periyodik olarak ölçülmesi dahil olmak üzere hastanın genel durumunu gözlemleyin.
6. Uygulamanın sonunda kolonun 200 mL %0,9 salin ile durulanması seçeneği dahil olmak üzere kalan plazma ve hücre bileşenlerinin hastaya geri dönmesi için aferez sistemlerine ait talimata ve/veya hekimin yönlendirmelerine uyun.
7. Uygulama tamamlandığında, prosedürü bitirmek ve boruları hastadan çıkarmak için aferez sisteminin talimatına uyun.

**Tablo 2: Uygulamaya Özel İşletim Parametreleri**

Parametre	Açıklama	Değer	
İşlem gören plazma hacimleri	Primer çalışma hedefi. Hastanın işlem göreceği plazma hacimlerinin sayısı.	2,0	Plazma Hacimleri
Ana yönlendirme hacmi	LW-02 Column’ı hazırlamak amacıyla kullanılan sıvıyı değiştirmek için kullanılan plazmanın hacmi de olan LW-02 Column’ın hacmi.	25	mL
Plazma basıncı alarm sınırı (Bildirim)	Operatörün plazma hattında artan basınç hakkında bildirim alacağı sınır.	200	mmHg
Plazma basıncı alarm sınırı (Maksimum)	Plazma hattı basınç alarmının çalışacağı sınır.	250	mmHg
Plazma akış hızı sınırı (Maksimum)	Optimum plazma akış hızı aralığı 40-50 mL/dak.’dir.	50	mL/dak.
Hazırlama ve yıkama akış hızı	Kolonu yıkamak için normal salinin akış hızı.	≤ 100	mL/dak.









## 6. TEDAVİ SONRASI UYGULAMA

1. Uygulama tamamlandığında, uygulamayı bitirmek ve hastanın bağlantısını kesmek için aferez sisteminin talimatına uyun.
2. Kurumun kan ürünleri ve biyotehlikeli atık imha standart işletim talimatı (SOP’ler) doğrultusunda LW-02 Column’ı biyotehlikeli atık torbasına koyun ve kolonu atın.

## 7. HASTANIN İZLENMESİ

Prosedür öncesinde, sırasında ve sonrasında yaklaşık 60 dakika veya kurumun standart işletim prosedürüne (SOP) ve hekimin talimatına göre hastanın hayati bulgularını izleyin.

## ÜRÜN ETİKETİNDEKİ ISO SEMBOLLERİ

	Üretici		Tekrar sterilize etmeyin
	Yetkili temsilci		Ürünün steril bariyer sistemi veya ambalajı hasar görmüşse kullanmayın
	Üretim tarihi		Kırılabilir, dikkatli taşıyın
	Son kullanma tarihi		Isı kaynaklarından ve radyoaktif kaynaklardan koruyun
	Seri kodu		Sıcaklık sınırı
	Seri numarası		Tekrar kullanmayın
	Pirojenik değildir		Kullanım Talimatına Başvurun
	Işınlama ile sterilize edilmiştir		Dikkat
	Gözenek boyutlu sıvı filtresi		İthalatçı
	Tekli steril bariyer sistemi		Üreticinin katalog numarası
	Tıbbi cihaz		
	Immunicom, Inc. 6048 Cornerstone Ct W, Ste. D San Diego, CA 92121, ABD		Immunicom Europe sp. z o.o. Ul. Zamknięta 10/1.5 30-554 Kraków, Polonya
			