

CHEMOSAT®

Systeme de perfusion hépatique

Pour le chlorhydrate de melphalan pour injection

Mode d'emploi

fr

DOCUMENT UE UNIQUEMENT

Delcath.
Systems, Inc.

Concentrer la puissance
de la chimiothérapie

120057.E

Date d'entrée en vigueur : 2023-07-26

TABLE DES MATIÈRES

SYSTÈME ASSEMBLÉ – FIGURE 1 3

COMPOSANTS JETABLES FOURNIS – FIGURE 2 4

DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU SYSTÈME 5

INDICATIONS D’UTILISATION 6

OBJECTIF PRÉVU 6

DOSE RECOMMANDÉE DE CHLORHYDRATE DE MELPHALAN 6

GESTION DE LA DOSE DE CHLORHYDRATE DE MELPHALAN 6

GROUPE DE PATIENTS CIBLE ET CRITÈRES DE SÉLECTION 6

INFORMATIONS QUE LE MÉDECIN TRAITANT DOIT TRANSMETTRE AU PATIENT 7

RISQUES RÉSIDUELS 7

CONTRE-INDICATIONS 8

AVERTISSEMENTS 8

PRÉCAUTIONS 8

STOCKAGE, MANIPULATION ET ÉLIMINATION 9

EFFETS INDÉSIRABLES ET COMPLICATIONS 9

EMPLACEMENT DE LA PROCÉDURE 9

UTILISATEUR PRÉVU (ÉQUIPE PROCÉDURALE) 9

DURÉES APPROXIMATIVES DE LA PROCÉDURE 10

PRÉPARATION : AVANT LE TRAITEMENT 10

PRÉPARATION ET AMORÇAGE DU CIRCUIT D’HÉMOFILTRATION 12

MISE EN PLACE DES CATHÉTERS 21

ÉTABLISSEMENT DE L’ANTICOAGULATION ET MISE EN PLACE D’UN CATHÉTER D’ASPIRATION D’ISOLATION ISOFUSE^{MD} 22

CONNEXION DES CATHÉTERS AU CIRCUIT D’HÉMOFILTRATION 23

ISOLEMENT DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE 23

MISE EN LIGNE DES CARTOUCHES D’HÉMOFILTRATION 24

INSTALLER LE SYSTÈME D’ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT ET DÉMARRER LA FILTRATION EXTRACORPORELLE 24

FIN DE LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE 25

RETRAIT DU CATHÉTER 25

NORMALISATION DE L’ÉTAT DE COAGULATION POUR LE RETRAIT DE LA GAINÉ 25

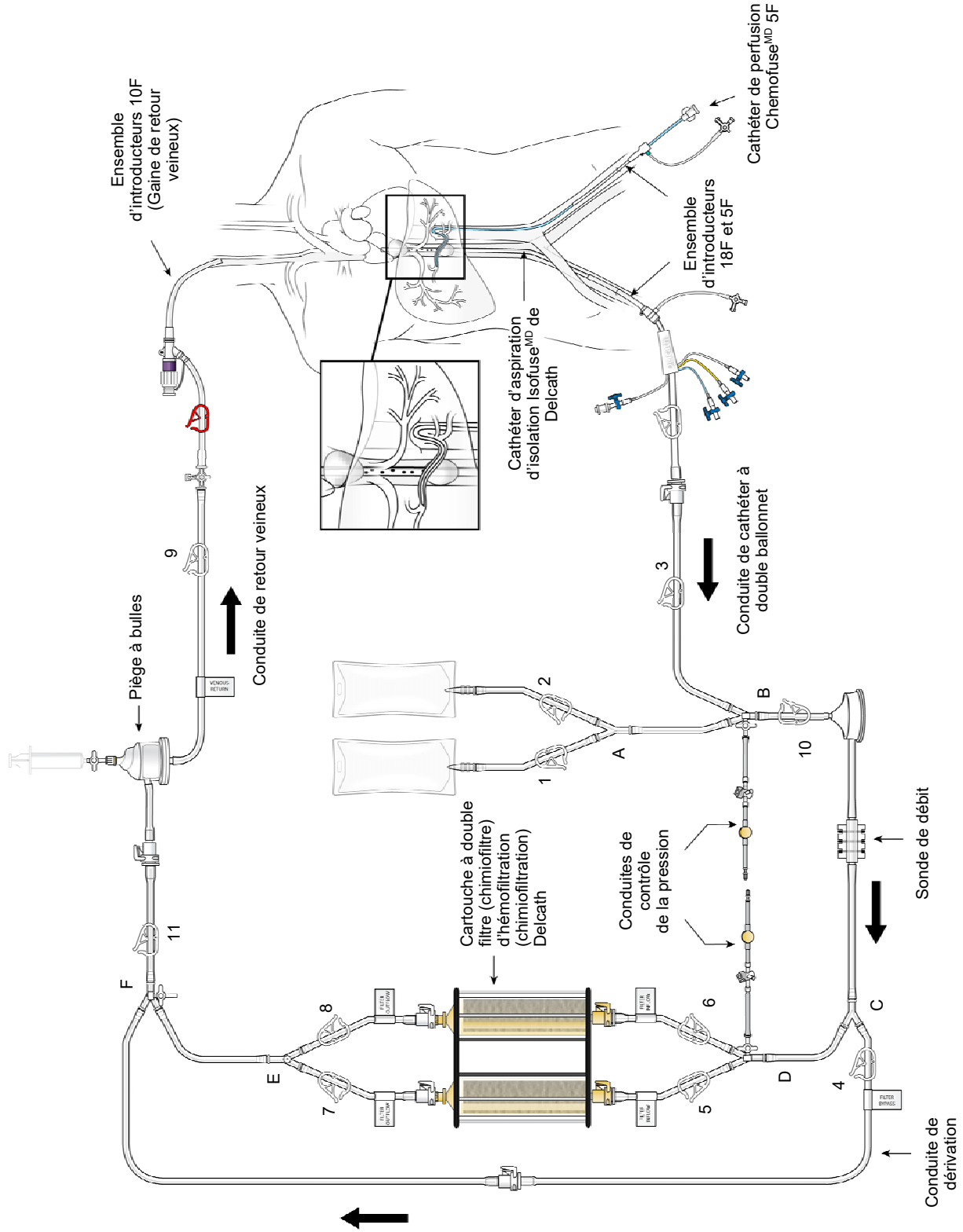
SÉCURITÉ ET PERFORMANCES CLINIQUES 26

SIGNALER LES INCIDENTS GRAVES 26

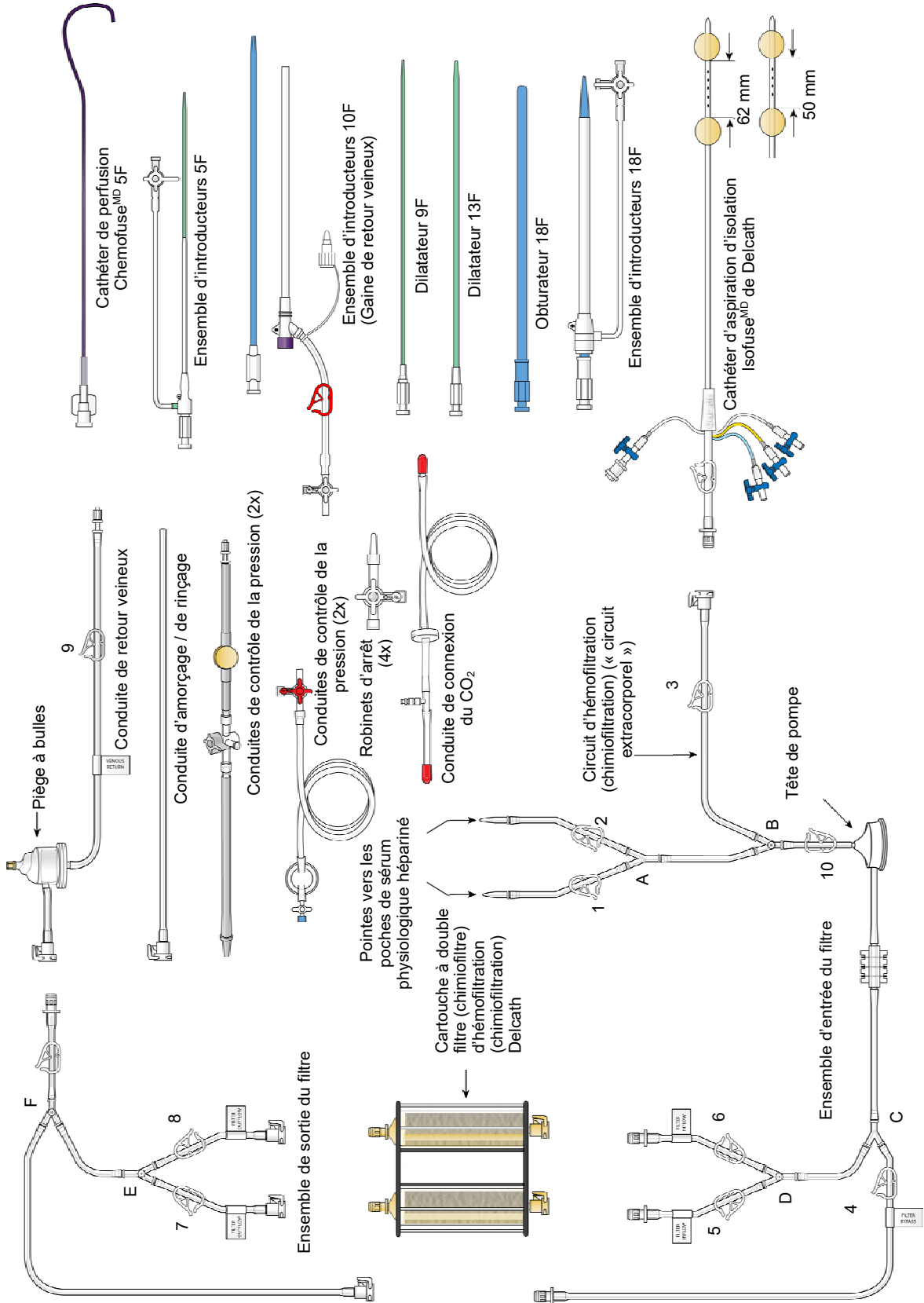
ORGANIGRAMME DE LA PROCÉDURE – FIGURE 29 27

GARANTIE LIMITÉE 28

SYSTÈME ASSEMBLÉ – FIGURE 1



COMPOSANTS JETABLES FOURNIS – FIGURE 2



SYSTÈME D'ADMINISTRATION HÉPATIQUE DELCATH CHEMOSAT^{MD}

VEUILLEZ SUIVRE LA FORMATION REQUISE AVANT D'UTILISER CE DISPOSITIF POUR LA PREMIÈRE FOIS. ASSUREZ-VOUS D'AVOIR LU ET COMPRIS LE MODE D'EMPLOI DANS SON INTÉGRALITÉ.



Une version électronique de cette notice d'utilisation est également disponible en ligne à l'adresse www.chemosat.com

DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU SYSTÈME

Le système d'administration hépatique Delcath CHEMOSAT^{MD} consiste en un circuit fermé de cathéters et de filtres spécifiques au médicament utilisés pour administrer un agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) à l'artère (hépatique) du foie et pour abaisser la concentration de l'agent dans le sang avant qu'il ne soit renvoyé dans la circulation systémique. La figure 1 présente un aperçu schématisé du fonctionnement des composants du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} de Delcath : Système assemblé. Le système est conçu pour être utilisé avec un contrôleur de vitesse Bio-Console^{MD} 560 de Medtronic et un transducteur de débit TX50P.

1. Cathéter d'aspiration d'isolement Delcath

Isofuse^{MD} – Cathéter à double ballonnet en polyuréthane 16F (tige) qui est placé dans la veine cave inférieure rétro-hépatique pour isoler le sang veineux hépatique et le transporter vers le circuit d'hémofiltration extracorporelle pour filtration. Le cathéter comporte une grande lumière de drainage (centrale) et quatre ports accessoires. En raison de la variation de la longueur du segment rétro-hépatique de la veine cave inférieure et des positions relatives des veines hépatiques et rénales, le cathéter Isofuse^{MD} est disponible en deux configurations de ballonnets différentes : 50 mm ou 62 mm entre les deux ballonnets.

À l'aide de la tomographie assistée par ordinateur (TAO) préopératoire ou en réalisant une cavographie de la veine cave inférieure avant la mise en place du cathéter Isofuse^{MD}, estimer la longueur du segment rétro-hépatique de la veine cave inférieure et les positions relatives des veines hépatiques et rénales afin de déterminer l'espacement optimal des ballonnets du cathéter Isofuse^{MD} : 50 mm ou 62 mm.

Deux (2) des ports accessoires sont utilisés pour gonfler les ballonnets d'occlusion à basse pression, qui sont gonflés indépendamment pour occlure la veine cave inférieure au-dessus et au-dessous des veines hépatiques. Lorsqu'il est gonflé, le ballonnet céphalade (supérieur, orifice bleu) obstrue la veine cave inférieure au-dessus des veines hépatiques et le ballonnet caudal (inférieur, orifice jaune) obstrue la veine cave inférieure au-dessous des veines hépatiques, isolant ainsi le sang veineux hépatique dans le segment fenestré entre les ballonnets.

La grande lumière de drainage avec un raccord rapide est un conduit vers les fenestrations entre les deux ballonnets d'occlusion. Les fenestrations permettent au sang veineux hépatique de s'écouler dans la lumière de drainage et de sortir du cathéter à l'extrémité proximale.

Le troisième port accessoire (translucide) portant l'inscription « CONTRAST » permet d'injecter un produit de contraste iodé à travers les fenestrations, afin de vérifier la position du cathéter.

Le quatrième port accessoire (blanc) est utilisé pour l'introduction et le positionnement du cathéter dans la veine cave inférieure rétro-hépatique. Cette lumière comporte également un petit orifice le long de la tige du cathéter, positionné en dessous du ballonnet caudal et sortant à l'extrémité distale, pour permettre au sang de la veine cave inférieure, proximal au ballonnet caudal, de contourner le segment occlus de la veine cave inférieure et de s'écouler dans l'oreillette droite.

2. Pack d'accessoires

- Ensemble de dilateurs 9F et 13F – Ces dilateurs sur le fil sont utilisés pour élargir l'espace sous-cutané et le site d'entrée veineux en vue de la mise en place de l'ensemble d'introducteur 18F.
- Ensemble d'introducteur 18F (gaine et dilateur) – La gaine d'introduction 18F et le dilateur coaxial doivent être placés sur un fil ; le dilateur est retiré et la gaine est disponible pour l'insertion du cathéter Isofuse^{MD} ou de l'obturateur 18F.
- Obturateur 18F – Un obturateur 18F est utilisé pour occlure et soutenir la lumière de la gaine 18F lorsqu'il n'est pas utilisé, et lors du retrait du cathéter Isofuse^{MD} à la fin de l'intervention.
- Ensemble d'introducteur 5F (gaine et dilateur) – Une gaine hémostatique 5F est utilisée pour faciliter l'introduction du cathéter d'administration de chimiothérapie Chemofuse^{MD} 5F dans l'artère fémorale.
- Ensemble d'introducteur 10F (gaine de retour veineux) – Une gaine 10F utilisée pour ramener le sang veineux hépatique filtré par la veine jugulaire interne. Un robinet à haut débit à 3 voies est inclus dans l'ensemble d'introducteur 10F. Le robinet à haut débit est fixé à la gaine de retour veineux, puis au connecteur mâle du circuit d'hémofiltration, si nécessaire. Cette gaine peut également être utilisée pour l'hydratation. Un obturateur 10F est inclus pour l'insertion à travers la valve après la mise en place.

3. Cathéter de perfusion 5F Chemofuse^{MD} – Le

cathéter artériel 5F est utilisé pour administrer l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) dans l'artère hépatique appropriée ou, il peut être utilisé pour introduire coaxialement un microcathéter (non fourni par Delcath), si, à la discrétion du radiologue interventionnel, un microcathéter est préféré pour le placement sélectif de l'extrémité du cathéter pour la perfusion du médicament. Les microcathéters suivants ont été qualifiés pour être utilisés avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} – choisir parmi les microcathéters ci-dessous. Voir le mode d'emploi du fabricant du microcathéter. Ces microcathéters ne sont PAS FOURNIS par Delcath :
- Merit Maestro (Merit Medical Systems, Inc., So. Jordan, UT, USA)
- Boston Scientific Renegade Hi-Flo (Boston Scientific Corp., Natick, MA, USA)
- Terumo Progreat (Terumo Medical Corp., Somerset, NJ, USA)

4. Cartouche à double filtre (chimiofiltre) d'hémofiltration (chimiofiltration) de Delcath –

Une cartouche à double filtre à usage unique conçue avec les cartouches filtrantes disposées en parallèle pour réduire la concentration de l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) dans le sang. Le cadre de la cartouche est doté d'une pince de fixation intégrée.

5. Circuit d'hémofiltration (chimiofiltration)

(« circuit extracorporel ») – Le circuit d'hémofiltration (chimiofiltration) est utilisé pour transporter le sang veineux hépatique, qui a été isolé par le cathéter Isofuse^{MD} et aspiré dans la lumière de fenestration, à travers les cartouches d'hémofiltration (chimiofiltration) et le ramener au patient par la gaine de retour veineux. Des connexions sont prévues pour la perfusion d'un sérum physiologique normal. Ce circuit comprend :

- La pompe centrifuge Medtronic BP-50 Bio-Pump^{MD} (« tête de pompe »), une tête de pompe jetable à utiliser avec une console de pompe fabriquée par Medtronic, Inc. – voir le mode d'emploi du fabricant pour la tête de pompe. (Remarque : La Bio-Console 560 (extracorporelle) de Medtronic, Inc. Bio-Console 560 (pompage sanguin extracorporel) est nécessaire pour l'utilisation du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} : Il n'est PAS FOURNI par Delcath).

- L'insert de surveillance du débit sanguin Medtronic Bio-Probe^{MD} DP-38P, une sonde de débit jetable à utiliser avec un transducteur de surveillance du débit sanguin fabriqué par Medtronic, Inc. – voir le mode d'emploi du fabricant pour la sonde de débit. La sonde de débit est utilisée pour mesurer le débit sanguin pendant la procédure. (Remarque : Le transducteur de contrôle du débit sanguin Bio-Probe TX50P de Medtronic est nécessaire pour l'utilisation du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} : Il n'est PAS FOURNI par Delcath).

6. Conduite de raccordement du dioxyde de carbone (CO₂) – La conduite de raccordement du CO₂ est utilisée pour fournir du gaz CO₂ stérile aux cartouches d'hémofiltration afin de faciliter l'amorçage/débullage de la cartouche filtrante, avant le début de la procédure. La conduite de CO₂ n'a aucun contact avec le patient.

AVERTISSEMENT

Seuls les composants fournis avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} ou spécifiés par Delcath dans la case « NON INCLUS » ci-dessous doivent être utilisés pour créer le circuit. Aucune substitution ne peut être faite. Le circuit n'a pas été validé pour une utilisation avec d'autres composants.

Ne pas démonter les composants fournis dans le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} car cela pourrait les endommager.

NON INCLUS :

- Agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan)
- Support de piège à bulles
- Système de régulation de vitesse Bio-Console 560 de Medtronic (« pompe »)
- Bio-Probe TX50P de Medtronic (« Transducteur de débit »)
- Alimentation en CO₂ pour amorcer le double filtre
- Injecteur de médicament : doit pouvoir injecter à un taux de 25 mL/minute
- Produits jetables pour l'administration de médicaments :
 - Une (1) seringue Medrad de 150 ml (cylindre en polypropylène (PP) et piston en polyisoprène) ou équivalent.
 - Deux (2) ensembles d'administration intraveineuse avec pointe et chambre compte-gouttes (tube en chlorure de polyvinyle (PVC), chambre compte-gouttes en acrylonitrile butadiène styrène (ABS) et polyéthylène (PE) et Luer en polycarbonate (PC)) ou équivalent.
 - Une (1) conduite d'injection de 48 pouces (tube en PVC et Luer en PC) ou équivalent.
 - Cinq (5) robinets d'arrêt à 3 voies (corps en PC, poignées en polyéthylène haute densité (PEHD) ou en acétal) ou équivalent.
 - Trois (3) seringues de 20 ml (corps en PP et piston en polyisoprène) ou équivalent.
- Microcathéters (diamètre extérieur maximal de l'extrémité distale = 2,8 F) – pour la perfusion sélective de médicaments (à la discrétion du radiologue interventionnel). Choisir l'un des microcathéters qualifiés Delcath énumérés ci-dessous :
 - Merit Maestro (Merit Medical Systems, Inc., So. Jordan, UT, USA)
 - BSC Renegade Hi-Flo (Boston-Scientific Corp. ; Natick, MA, USA)
 - Terumo Progreat (Terumo Medical Corp., Somerset, NJ, USA)

INDICATIONS D'UTILISATION

Le système d'administration hépatique Delcath CHEMOSAT^{MD} est utilisé pour l'administration intra-artérielle percutanée d'un agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) pour la perfusion du foie avec filtration extracorporelle ultérieure du sang veineux régional (hépatique), abaissant la

concentration de l'agent chimiothérapeutique dans le sang avant de le renvoyer dans la circulation veineuse systémique.

OBJECTIF PRÉVU

L'objectif du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} est d'être utilisé pour administrer l'agent chimiothérapeutique, le melphalan, pour traiter le cancer du foie non résecable.

DOSE RECOMMANDÉE DE CHLORHYDRATE DE MELPHALAN

L'utilisation du melphalan pour traiter les tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques non résecables représente une indication non homologuée.

La dose recommandée est de 3,0 mg/kg sur la base du poids corporel idéal (PCI), en perfusion sur 30 minutes, avec une dose absolue maximale de 220 mg au cours d'un seul traitement. Une étude d'escalade de dose réalisée par Delcath soutient l'utilisation sûre du melphalan à 3,0 mg/kg, tout comme la littérature publiée.

La dose maximale absolue de 220 mg de melphalan au cours d'un seul traitement ne doit pas être dépassée.

GESTION DE LA DOSE DE CHLORHYDRATE DE MELPHALAN

Les données de la littérature indiquent que les patients atteints de tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques non résecables reçoivent entre 1 et 8 traitements, voire plus, avec le CHEMOSAT^{MD}/melphalan (jusqu'à 220 mg de melphalan/traitement), en fonction de la réponse clinique et radiologique du patient.

Un intervalle d'au moins 5 à 6 semaines doit être respecté après un traitement par CHEMOSAT^{MD} avant d'envisager un autre traitement. Des retards dans le traitement jusqu'à la récupération des toxicités et une réduction de la dose à 2,5 mg/kg, ou 2,0 mg/kg PCI, sont autorisés.

Les toxicités doivent avoir disparu au grade 2 ou moins, à l'exception de la toxicité hépatique due à une maladie sous-jacente qui doit revenir au niveau de base, avant d'envisager d'autres traitements. Une réduction de la dose à 2,0 mg/kg PCI doit être envisagée pour les traitements ultérieurs pour les raisons suivantes :

- Neutropénie de grade 4 d'une durée supérieure à 5 jours malgré un soutien par facteur de croissance ou associée à une fièvre neutropénique
- Thrombocytopénie de grade 4 d'une durée supérieure à 5 jours ou associée à une hémorragie ayant nécessité une transfusion.
- Anémie de grade 4 d'une durée supérieure à 48 heures
- Toxicité organique non hématologique majeure de grade 3 ou 4 non corrigée dans les 24 heures suivant l'intervention (à l'exclusion de la fièvre, des nausées et de la prise de poids) ; pour la toxicité hépatique, bilirubine de grade 4, quelle que soit sa durée, et doublement des valeurs des tests de la fonction hépatique (SGOT, GPT et bilirubine totale) par rapport à la valeur de départ.

Le traitement par CHEMOSAT^{MD}/Melphalan doit être définitivement interrompu si les patients présentent une toxicité persistante qui n'est pas revenue à un grade 2, ou moins, au bout de 8 semaines de traitement.

GROUPE DE PATIENTS CIBLE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

La population de patients visée est constituée d'adultes atteints d'un cancer primaire ou métastatique du foie non résecable chirurgicalement.

LE PROCESSUS DE SÉLECTION DES PATIENTS DOIT ÊTRE EFFECTUÉ CONFORMEMENT AUX DIRECTIVES DE CHAQUE INSTITUTION ET AUX RECOMMANDATIONS FOURNIES LORS DE LA FORMATION DES NOUVEAUX CENTRES.

INFORMATIONS QUE LE MÉDECIN TRAITANT DOIT TRANSMETTRE AU PATIENT

Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} est composé de cathéters et de filtres qui peuvent provoquer des effets secondaires pendant le traitement ou dans les jours qui suivent. Les cathéters sont insérés dans le corps du patient par de gros vaisseaux sanguins après une anesthésie générale. Des effets secondaires graves dus à l'anesthésie et à la pose du cathéter peuvent survenir. D'autres effets secondaires associés aux filtres utilisés pendant le traitement peuvent survenir. Les filtres éliminent la majorité de l'agent chimiothérapeutique du sang du patient, ainsi que certaines plaquettes, certains globules rouges et certains facteurs de coagulation, ce qui augmente le risque de saignement pendant et après le traitement. Ces saignements peuvent être graves. Le médecin traitant surveillera le patient de très près pendant et après le traitement, et lui administrera des produits sanguins, si nécessaire. Les filtres élimineront également du sang les substances chimiques qui affectent la tension artérielle. Des médicaments peuvent être administrés pour aider à maintenir la pression artérielle dans les limites normales pendant le traitement.

L'agent chimiothérapeutique peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes ne doivent pas suivre le traitement si elles sont enceintes, si elles essaient de le devenir ou si elles allaitent. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après le dernier traitement. Les femmes qui tombent enceintes pendant le traitement doivent en informer immédiatement le médecin traitant. Les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant pendant le traitement ou pendant 6 mois après le dernier traitement.

Les autres risques possibles liés à l'utilisation du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} et de l'agent chimiothérapeutique sont les suivants :

- Saignement dans le cerveau : Des anticoagulants seront administrés pendant le traitement pour prévenir la formation de caillots sanguins. L'anticoagulant lui-même pourrait provoquer des saignements dans le corps du patient, par exemple dans le nez ou aux endroits où des cathéters ou des aiguilles ont été insérés dans des vaisseaux sanguins. Les patients ayant des antécédents d'anomalies cérébrales, par exemple un accident vasculaire cérébral ou une tumeur cérébrale, présentent un risque accru de saignement dans le cerveau, mais cela se produit rarement. Le traitement sera interrompu en cas de réaction grave au médicament anticoagulant.
- Fuite ou blocage du cathéter : Une fuite d'agent chimiothérapeutique des cathéters vers des zones du corps autres que le foie pourrait entraîner un surdosage, mais cela est rare. Les symptômes d'un surdosage comprennent des nausées et des vomissements graves, une diminution de l'état de conscience, des effets sur le système nerveux, des dommages au tractus gastro-intestinal ou aux reins, ainsi que des difficultés respiratoires. Le blocage du cathéter peut entraîner l'administration d'une dose plus faible de l'agent chimiothérapeutique au foie. Le patient sera surveillé tout au long du traitement pour détecter tout signe de fuite ou de blocage du cathéter.
- Affaissement pulmonaire, saignement ou accélération du rythme cardiaque en raison du cathéter placé dans le cou : Ces risques sont sérieux, mais ils se produisent rarement et sont généralement faciles à traiter. Si le cathéter provoque l'affaissement du poumon, il peut être nécessaire de placer temporairement un autre tube dans le poumon pour lui permettre de guérir.
- Anomalie du rythme cardiaque pendant le traitement : Le rythme cardiaque du patient sera étroitement surveillé pendant le traitement.
- Jambes gonflées et essoufflement après le traitement : Cela peut être dû aux liquides reçus pendant le traitement. Des médicaments et/ou de l'oxygène peuvent être administrés pour traiter une éventuelle surcharge liquidienne.

- Formation de caillots pendant ou après le traitement : Un caillot dans un vaisseau sanguin peut se déloger et être transporté par le flux sanguin pour obstruer un autre vaisseau dans les poumons, le cerveau, le tractus gastro-intestinal, les reins ou la jambe. L'état de coagulation du patient sera surveillé de près pendant et après l'intervention.
- Flux sanguin insuffisant vers le cerveau : Cela entraîne un mauvais apport d'oxygène au cerveau et la mort des cellules cérébrales.
- Douleur ou gêne abdominale après le traitement : Cette douleur diminuera avec le temps et peut durer de quelques jours à quelques semaines.
- Faible pression sanguine : Il peut y avoir des périodes d'hypotension au cours de l'intervention. La tension artérielle du patient sera étroitement surveillée et il existe des méthodes pour gérer ce problème.

Pour des informations supplémentaires à transmettre au patient concernant les risques, les contre-indications et les effets secondaires indésirables, consulter les sections Risques résiduels, Avertissements, Contre-indications, Précautions et Effets indésirables et Complications ci-dessous.

RISQUES RÉSIDUELS

Prélèvement d'un échantillon de sang

Le prélèvement d'un échantillon de sang implique de placer une aiguille dans un vaisseau sanguin du patient. Cela peut provoquer une certaine gêne ou des ecchymoses. Le vaisseau sanguin peut gonfler ou le sang peut coaguler dans le vaisseau sanguin. Une infection mineure ou un saignement peuvent se produire dans de rares occasions. Ceci peut être facilement traité.

Anesthésie générale

Les effets secondaires de l'anesthésie générale comprennent des nausées, des douleurs musculaires ou des maux de tête. Il s'agit d'effets secondaires courants, mais ceux-ci ne sont généralement pas graves et disparaissent en quelques heures.

Transfusion de produits sanguins

Les transfusions de produits sanguins peuvent comporter certains risques rares tels que des réactions allergiques qui peuvent être légères ou graves ou le risque de transmission de maladies comme l'hépatite ou le VIH (virus véhiculés par le sang).

Exposition au DEHP

Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} contient du DEHP, un plastifiant (adoucesseur) qui est couramment ajouté aux plastiques (comme le chlorure de polyvinyle ou PVC) pour les rendre plus souples. Les plastiques et les plastifiants sont utilisés dans toute l'industrie des dispositifs médicaux. Les plastifiants ne sont pas chimiquement liés au plastique et, avec le temps, ils peuvent s'échapper du plastique. L'exposition au DEHP a montré des effets négatifs sur des modèles animaux, en particulier sur le système reproducteur masculin. Bien que les niveaux d'exposition humaine et les effets néfastes n'aient pas été bien définis, l'industrie reconnaît le DEHP comme un risque qui peut être évité en limitant l'exposition des patients au DEHP.

Exposition au latex

Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} contient du latex de caoutchouc naturel. Celui-ci peut provoquer des réactions allergiques. Les protéines de caoutchouc naturel provoquent des réactions allergiques chez certaines personnes et commencent quelques minutes après l'exposition. Les réactions allergiques au latex peuvent inclure de l'urticaire, des démangeaisons, une congestion ou un écoulement nasal. Les symptômes de l'asthme peuvent inclure une respiration sifflante, une oppression thoracique et des difficultés à respirer. L'allergie au latex la plus grave peut entraîner de graves difficultés respiratoires et/ou une baisse de la pression sanguine (choc). Des réactions allergiques cutanées peuvent survenir à la suite d'un contact direct avec les protéines de latex contenues, par exemple, dans les gants en latex. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons, des rougeurs et un gonflement immédiats de la peau ayant touché l'article contenant des protéines de latex.

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique ou hypertension portale.
- Métastases intracrâniennes actives ou lésions cérébrales ayant une propension à saigner, déterminées par imagerie.
- Antécédents d'allergies ou d'hypersensibilité connue à un composant, un matériau ou un médicament utilisé avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD}, y compris :
 - Héparine
 - Produit de contraste angiographique
 - Composant en latex de caoutchouc naturel du produit
 - Chlorhydrate de melphalan

AVERTISSEMENTS

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT ET COMPRENDRE LA LISTE DES AVERTISSEMENTS CI-DESSOUS CAR DES BLESSURES GRAVES, UNE MALADIE OU LE DÉCÈS DU PATIENT PEUVENT SURVENIR SI CES AVERTISSEMENTS NE SONT PAS CORRECTEMENT SUIVIS.

EN CAS DE DYSFONCTIONNEMENT DES PIÈCES OU DU PRODUIT, CONTACTER DELCATH DANS LES DIX (10) JOURS SUIVANT LE DYSFONCTIONNEMENT APPARENT. CONTACTER LE SERVICE CLIENTÈLE DE DELCATH, DONT LE NUMÉRO SE TROUVE SUR LA COUVERTURE ARRIÈRE DE CE MANUEL.

AVERTISSEMENTS RELATIFS À L'UTILISATION DU CHLORHYDRATE DE MELPHALAN

- Il est de la responsabilité du médecin de prendre dûment en considération les détails de l'autorisation de mise sur le marché de melphalan pour décider si le traitement par melphalan est approprié pour le patient dont il a la charge. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du melphalan doit être consulté.
- La dose de melphalan doit être évaluée en fonction du poids et des circonstances cliniques de chaque patient.
- Les études sur l'efficacité des filtres à double cartouche démontrent que le niveau de melphalan dans le sang retourné au patient après filtration est réduit d'environ 95 %. Une exposition systémique au melphalan peut se produire. Les effets secondaires associés qui peuvent survenir sont listés dans le RCP du melphalan.
- En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes, embryotoxiques (et éventuellement tératogènes) connues, le melphalan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, les femmes ne doivent pas allaiter et les femmes/hommes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives adéquates, comme indiqué dans le RCP.

AVERTISSEMENTS RELATIFS À L'UTILISATION DU CHEMOSAT^{MD}

- Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale ou un traitement médical du foie dans les 4 semaines, sauf si le médecin traitant peut justifier du contraire.
- Dépister les interventions chirurgicales antérieures qui pourraient potentiellement affecter l'anatomie biliaire/vasculaire hépatique normale (par exemple, l'intervention de Whipples). Si le canal biliaire commun est réimplanté, il existe un risque accru d'infection de l'arbre biliaire. Si l'anatomie vasculaire (en particulier l'alimentation artérielle hépatique) est affectée, il peut y avoir un risque accru de mauvaise perfusion et de reflux d'agent chimiothérapeutique.
- Pour les patients présentant une charge tumorale de 50 % ou plus par imagerie médicale, une biopsie du parenchyme non affecté doit être réalisée pour montrer qu'il est histologiquement normal. Le jugement clinique et les résultats de la biopsie doivent être utilisés pour guider la décision d'effectuer ou non la procédure.
- Chez les patients sous traitement anticoagulant chronique (par exemple Coumadin), le traitement doit être interrompu et remplacé par un agent à action brève pour faciliter la réversion. Les patients doivent

éviter les médicaments ayant un effet sur les fonctions plaquettaires, comme l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), au moins une semaine avant l'intervention. Le traitement anti-coagulant peut être repris après l'intervention, comme indiqué, une fois que l'hémostase a été rétablie et qu'aucune complication hémorragique n'est observée.

- Les patients ayant des antécédents d'hypertension et recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des inhibiteurs calciques doivent interrompre temporairement ces médicaments au moins cinq demi-vies médicamenteuses avant l'intervention. Un régime antihypertenseur à courte durée d'action peut être utilisé pour gérer l'hypertension si nécessaire. Après l'intervention, le régime antihypertenseur précédent peut être rétabli sous la direction des médecins traitants.
- Lorsque le cathéter est placé en intravasculaire, il ne doit être manipulé que sous observation fluoroscopique. Ne pas avancer ou rétracter le cathéter Isofuse^{MD} si les deux ballonnets ne sont pas entièrement dégonflés, sauf lors du positionnement du ballonnet céphalade gonflé à la jonction de la veine cave inférieure et de l'oreillette droite (avec le ballonnet caudal entièrement dégonflé). Si une résistance est rencontrée pendant la manipulation, déterminer la cause de cette résistance avant de poursuivre.
- Lorsque le robinet à haut débit à 3 voies est utilisé pour fixer la gaine de retour veineux au connecteur mâle du circuit d'hémofiltration, s'assurer que le robinet est complètement ouvert pour minimiser la contre-pression et maximiser le débit à travers le robinet. (La poignée « OFF » du robinet d'arrêt est tournée à 90° par rapport au trajet du flux).
- Faites preuve de prudence pour éviter toute embolie aérienne lors de cette procédure. Ne jamais utiliser d'air ou de fluide gazeux pour gonfler les ballonnets du cathéter Isofuse^{MD}.
- Le contenu est fourni STÉRILE. Inspecter avant l'utilisation pour vérifier qu'aucun dommage n'est survenu pendant le transport. Ne pas utiliser si la barrière stérile est endommagée. Si un dommage est constaté, contacter le service clientèle de Delcath.
- Tous les composants sont destinés à un seul patient. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation peuvent compromettre l'intégrité structurelle du dispositif et/ou conduire à une défaillance du dispositif qui, à son tour, peut entraîner des blessures, une maladie ou le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation peuvent également créer un risque de contamination du dispositif et/ou provoquer une infection ou une infection croisée du patient, notamment la transmission d'une ou de plusieurs maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination du dispositif peut entraîner une blessure, une maladie ou le décès du patient.

PRÉCAUTIONS

PRÉCAUTIONS RELATIVES À L'UTILISATION DU CHLORHYDRATE DE MELPHALAN

- Voir le RCP du melphalan pour les contre-indications d'utilisation.
- Voir le RCP du melphalan pour les effets secondaires liés au traitement médicamenteux.
- Le melphalan doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Se reporter à la rubrique 6.6 du RCP du melphalan (« Précautions particulières d'élimination et autres manipulations »).

PRÉCAUTIONS RELATIVES À L'UTILISATION DU CHEMOSAT^{MD}

- Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} doit être utilisé uniquement par un personnel qualifié, correctement formé et familiarisé avec la procédure, conformément au mode d'emploi.
- Mise en garde : Le système de largage hépatique CHEMOSAT^{MD} contient du latex de caoutchouc naturel qui peut provoquer des réactions allergiques.
- Les femmes pré-ménopausées (ayant eu leurs règles au cours des 12 derniers mois) doivent bénéficier d'une suppression hormonale appropriée afin de prévenir tout saignement potentiel résultant de la procédure.

- La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} chez les femmes enceintes et les patients pédiatriques n'ont pas été établies.
- Les patients doivent être évalués pour une hypersécrétion d'acide gastrique (par exemple, un gastrinome non traité) et pris en charge cliniquement comme indiqué.
- Afin d'éviter une mauvaise perfusion du médicament dans les branches gastro-intestinales provenant de l'artère hépatique, un examen angiographique minutieux est nécessaire, suivi d'une embolisation si nécessaire. Pendant la perfusion, l'extrémité du cathéter doit être placée en position distale par rapport aux origines de toute branche gastro-intestinale qui n'aurait pas été embolisée.


AVERTISSEMENT

Si la perfusion de Melphalan ne peut être isolée de la circulation systémique, arrêter immédiatement la perfusion du médicament.

- Une anticoagulation adéquate est nécessaire tout au long de l'intervention afin de prévenir une thrombose intravasculaire et d'assurer une circulation sans entrave dans le circuit extracorporel et les filtres. (Voir Contrôle de la coagulation ci-dessous).
- Pendant la procédure, la pression artérielle doit être étroitement surveillée car il y aura une baisse significative de la pression artérielle liée à :
 - o L'occlusion initiale de la veine cave inférieure par les ballonnets.
 - o la mise en place des filtres dans le circuit extracorporel.
 Une intervention rapide doit être administrée comme décrit ci-dessous dans la rubrique Contrôle de la pression artérielle.
- Un spasme de l'artère hépatique peut se produire et provoquer potentiellement un reflux du perfusé dans les branches gastro-intestinales non embolisées plus proximales. Afin d'éviter un tel reflux, l'artère hépatique doit faire l'objet d'un contrôle angiographique périodique pour détecter tout spasme. Pour soulager le spasme de l'artère hépatique, qui est peu fréquent, il faut utiliser une injection locale de 50 à 100 mcg de nitroglycérine intra-artérielle. Si le spasme ne disparaît pas, la procédure doit être interrompue.
- Les effets cliniques suivants ont été observés pendant la procédure :
 - o Une diminution de la numération plaquettaire se produit chez une majorité de patients. Une transfusion est nécessaire si elle est cliniquement indiquée. Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} ne doit pas être administré chez les patients ayant des plaquettes inférieures à 75 000 cellules/mm³.
 - o Une diminution de l'hémoglobine se produit chez une majorité de patients. Une transfusion est nécessaire si elle est cliniquement indiquée. Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients dont l'hémoglobine est inférieure ou égale à 10 g/dl.
 - o L'allongement du temps de thromboplastine partielle activée est un effet prévu de l'administration d'héparine pendant la procédure ; cependant, étant donné que l'élimination des plaquettes et des facteurs de coagulation par les filtres peut augmenter le risque d'hémorragie, l'anticoagulation doit être inversée rapidement par l'administration de sulfate de protamine, de plasma frais congelé et de cryoprécipité selon les indications cliniques pour corriger la coagulopathie restante. Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des coagulopathies non corrigibles.
 - o La diminution de l'albumine sérique est fréquente. Une intervention corrective spécifique est rarement nécessaire.
 - o Une diminution du calcium sanguin (hypocalcémie) est fréquente. Comme pour les autres perturbations électrolytiques moins fréquentes, un remplacement est nécessaire lorsque cela est cliniquement indiqué.
 - o Des élévations des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase), avec ou sans hyperbilirubinémie, se produisent. Elles sont autolimitatives. Aucune intervention n'est nécessaire.

STOCKAGE, MANIPULATION ET ÉLIMINATION

Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} doit être conservé au sec et à température ambiante (15 °C à 27 °C). Éviter de laisser le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} entreposé à des températures inférieures à 0 °C (32 °F) et jusqu'à 55 °C (131 °F) pendant plus de 24 heures. Le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} doit également être conservé à l'abri de la lumière du soleil.

	Conserver au sec
	Conserver à l'abri de la lumière du soleil
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé

LE SYSTÈME DE LIBÉRATION HÉPATIQUE CHEMOSAT^{MD} OU SES COMPOSANTS DOIVENT ÊTRE ÉLIMINÉS CONFORMÉMENT AUX DIRECTIVES ET AUX PROTOCOLES DE VOTRE ÉTABLISSEMENT POUR L'ÉLIMINATION DES MATIÈRES PRÉSENTANT UN RISQUE BIOLOGIQUE.

EFFETS INDÉSIRABLES ET COMPLICATIONS

Dans une étude de phase 3 sur le mélanome oculaire et cutané, les effets indésirables cliniquement significatifs (grades 3 et 4) qui ont été observés chez plus de 35 % des patients par ordre décroissant de fréquence pour le système de libération hépatique CHEMOSAT^{MD} et qui sont survenus dans les 72 premières heures après l'intervention étaient les suivants : Diminution du nombre de plaquettes (69 %), diminution de l'hémoglobine (60 %), diminution de l'albumine sanguine (37,1 %), allongement de l'APTT (31,0 %), diminution du calcium sanguin (21,4 %), augmentation du SGOT (20 %), augmentation du RIN (20 %), diminution des lymphocytes (12,9 %), augmentation du GPT (8,6 %), augmentation de la bilirubine sanguine (10 %), diminution du potassium sanguin (10 %), augmentation de la troponine (7,1 %).

EMPLACEMENT DE LA PROCÉDURE

La procédure doit être réalisée dans une salle de radiologie interventionnelle équipée de manière appropriée avec fluoroscopie ou dans une salle d'opération conçue et équipée de manière similaire. Le personnel, l'équipement et les médicaments de réanimation doivent être immédiatement disponibles.

UTILISATEUR PRÉVU (ÉQUIPE PROCÉDURALE)

Les membres de l'équipe procédurale requis doivent être déterminés par l'établissement sur la base de l'expérience institutionnelle et du jugement clinique. L'équipe opératoire réalisant la procédure doit inclure, au minimum :

- Un oncologue médical/chirurgical qualifié, expérimenté dans la surveillance des toxicités de la chimiothérapie et qui est responsable de la prise en charge médicale complète du patient, notamment les soins pré et postopératoires. L'oncologue médical/chirurgical peut également être responsable de la surveillance du patient pendant la période suivant immédiatement l'intervention.

O L'oncologue médical/chirurgical jouera également un rôle unique dans la communication des risques liés à l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) et au système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD}, ainsi que dans la coordination avec les autres oncologues et les principaux professionnels de la santé responsables du suivi du patient et de la surveillance des toxicités postopératoires.

IR Un radiologue interventionnel qualifié possédant les connaissances, les compétences, l'expérience et les privilèges hospitaliers requis pour effectuer des procédures interventionnelles vasculaires avancées.

PF

Un perfusionniste qualifié pour établir, surveiller et contrôler la pompe extracorporelle et le circuit de dérivation veino-veineux.

AN

Un anesthésiste qualifié et/ou un infirmier anesthésiste responsable de la gestion de la sédation, de l'analgésie et de l'assistance respiratoire et cardiovasculaire.

PH

Un pharmacien qualifié, de garde pendant la procédure, pour reconstituer l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan), en respectant les directives de sécurité nationales et locales. Le pharmacien doit être conscient du temps de préparation rapide requis pour la préparation et l'administration du melphalan à utiliser avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD}.

DD

Un professionnel de la santé qualifié en chimiothérapie et certifié par le site pour administrer la chimiothérapie, tel qu'un technicien en radiologie interventionnelle ou une infirmière autorisée.

IN

Un intensiviste qualifié ou un spécialiste des soins intensifs dûment qualifié, responsable de la gestion médicale du patient dans la période suivant immédiatement l'intervention, pendant laquelle le patient se trouve dans l'unité de soins intensifs ou l'unité de soins intensifs.

L'équipe chargée de l'intervention doit suivre le programme de formation Delcath. Reportez-vous à l'organigramme de la procédure à la page 27 qui fournit une vue d'ensemble de la procédure et de la façon dont l'équipe de procédure et ses tâches travaillent ensemble.

Pour faciliter l'utilisation de ces instructions, les sections de procédure comprennent des identifiants d'utilisateur de soins de santé pour aider chaque utilisateur à identifier les étapes de la procédure qui lui sont applicables.

DURÉES APPROXIMATIVES DE LA PROCÉDURE

Durée totale approximative = 2 à 2,5 heures

La durée typique de la procédure est la suivante :

Installation et préparation du patient = 45 à 60 minutes

Infusion du médicament = 30 minutes

Lavage = 30 minutes

Retrait des cathéters = 15 à 30 minutes

Veillez noter : La durée de ces étapes peut varier en fonction de l'expérience et des compétences de l'utilisateur, des conditions de la salle de procédure et de l'état médical et anatomique du patient. Un nouvel utilisateur prendra plus de temps pour ces étapes, tandis qu'un utilisateur expérimenté prendra moins de temps.

PROCÉDURE

PRÉPARATION : AVANT LE TRAITEMENT



Tous les médicaments et mesures de soutien doivent être déterminés et administrés conformément aux politiques, directives et procédures de chaque établissement, au mode d'emploi du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} et aux informations relatives à la prescription de l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan).

Cartographie vasculaire hépatique – Angiographie et embolisation

Afin d'éviter la perfusion par inadvertance des branches gastro-intestinales ou viscérales, il convient de procéder à une recherche approfondie de toute variante anatomique. En outre, l'embolisation de certaines branches alimentant le tractus gastro-intestinal peut être nécessaire.

- Avant de réaliser l'intervention à l'aide du système de largage hépatique CHEMOSAT^{MD}, effectuer une angiographie viscérale (artère cœliaque et artère mésentérique supérieure). La présence d'une artère hépatique remplacée ou accessoire doit être spécifiquement abordée. Évaluer la perméabilité de la veine portale avec une imagerie tardive pendant l'artériographie cœliaque et mésentérique supérieure. Examiner complètement l'apport artériel au foie et évaluer et comprendre son impact sur la perfusion de chimiothérapie. L'utilisation d'un micro-cathéter sélectif peut être bénéfique à la fois pour l'embolisation et la perfusion ultérieure de médicaments.
- La cartographie angiographique de la circulation artérielle hépatique avec embolisation des branches gastro-intestinales issues des artères hépatiques est nécessaire pour éviter la perfusion par inadvertance de l'agent chimiothérapeutique dans les branches artérielles gastro-intestinales. Il est recommandé d'effectuer l'embolisation au moins une semaine avant le traitement pour permettre au site de ponction artérielle de guérir. L'embolisation le jour même de l'intervention est déconseillée car l'anticoagulation intense requise pour la perfusion hépatique percutanée peut ne pas permettre une occlusion thrombotique stable des vaisseaux embolisés au moyen de spires métalliques.
- Évaluer l'approvisionnement en sang du foie et formuler une stratégie pour le placement du cathéter afin d'assurer une perfusion adéquate du médicament dans tout le foie. En fonction de l'anatomie vasculaire, il peut être nécessaire de repositionner le cathéter au cours de l'intervention.
- L'embolisation de l'artère gastroduodénale est souvent nécessaire, mais dépend de son origine par rapport aux branches de l'artère hépatique proprement dite distale. Si l'extrémité du cathéter de perfusion peut être placée suffisamment distalement pour éviter un reflux rétrograde dans l'artère gastroduodénale, il n'est pas nécessaire d'emboliser cette dernière.
- Pour les patients dont le lobe gauche du foie est alimenté par l'artère gastrique gauche, l'embolisation sélective des branches de l'artère gastrique gauche sera nécessaire.
- L'origine de l'artère gastrique droite et/ou des branches supra-duodénales, et la nécessité de leur embolisation, doivent être évaluées individuellement.
- Chez certains patients (environ 15 %), le foie est alimenté en sang artériel par deux (2) artères différentes : le lobe droit par l'artère mésentérique supérieure (remplacée par l'artère hépatique droite) et le lobe gauche du foie par l'artère cœliaque. Pour ces patients, l'administration de l'agent chimiothérapeutique à l'ensemble du foie peut être réalisée soit par :
 - o L'occlusion temporaire par ballonnet (ou l'embolisation permanente au moyen de spires métalliques) d'une artère tout en perfusant l'artère hépatique patente restante. Les risques potentiels de cette méthode sont une ischémie et/ou un retard de reperfusion du lobe occlus. Les périodes de perfusion et de filtration restent inchangées.
 - o Perfusion séquentielle ajustée au volume de chaque branche (60 % à droite ; 40 % à gauche). Les durées de perfusion seront différentes pour chaque lobe, mais les durées totales de perfusion et de filtration restent inchangées.
- Si l'évaluation du risque est défavorable ou si la variation anatomique est trop complexe pour permettre un cathétérisme sélectif pour une administration sûre de la chimiothérapie, la procédure ne doit pas être effectuée.
- Pendant la procédure de perfusion décrite ci-dessous, une seule projection angiographique optimale de l'artère hépatique doit être utilisée pour documenter périodiquement la perméabilité et le débit de l'artère hépatique.
- Examiner la tomographie par ordinateur ou l'imagerie par résonance magnétique pour évaluer l'anatomie veineuse. Choisir l'espacement des ballonnets en fonction de l'anatomie du patient.

Études de coagulation

- Réaliser des études de coagulation avant, pendant et après la procédure, puis les répéter quotidiennement jusqu'à normalisation. Les paramètres testés doivent inclure :
 - Temps de thromboplastine partielle
 - le temps de prothrombine/le rapport international normalisé

Produits sanguins

Type et compatibilité croisée pour :

- 4 unités de concentré de globules rouges
- 4 unités de plasma frais congelé
- 6 à 10 unités de plaquettes (selon les directives de l'établissement)
- 10 unités de cryoprécipité

Hydratation

- Placer un cathéter intraveineux périphérique de gros calibre et commencer l'hydratation la veille ou le jour de l'intervention, conformément aux pratiques de l'établissement, afin de maintenir la pression artérielle moyenne au-dessus de 60 mmHg pendant l'intervention.
- Une sonde de Foley est recommandée pour surveiller étroitement l'équilibre hydrique pendant l'hydratation.

Antibiotiques

- Les patients ayant des antécédents de chirurgie hépatobiliaire ou de procédures ablatives doivent recevoir une antibioprofylaxie péri-opératoire.

Allopurinol

- En prophylaxie d'un éventuel syndrome de lyse tumorale, les patients dont le parenchyme hépatique normal est remplacé à plus de 25 % par une tumeur doivent recevoir 300 mg/jour d'allopurinol par voie orale, en commençant deux (2) à trois (3) jours avant la perfusion hépatique percutanée (PHP) avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} et en continuant deux (2) à trois (3) jours après l'intervention.

Inhibiteurs de la pompe à protons

- Pour prévenir la gastrite qui peut survenir à la suite de l'absorption régionale de melphalan pendant l'intervention, administrer des inhibiteurs de la pompe à protons à titre prophylactique (par exemple : oméprazole, une capsule à libération retardée de 20 mg par voie orale au plus tard à 20 h la veille et à 7 h 30 le matin de l'intervention, suivie de pantoprazole 40 mg par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant l'hospitalisation).

Anticoagulation

- Le patient sera anticoagulé par voie systémique avec de l'héparine pendant l'intervention. Une anticoagulation appropriée est nécessaire pour assurer un flux extracorporel et une filtration libres. Le temps de coagulation activé doit être étroitement surveillé pour assurer une anticoagulation adéquate.
 - Obtenir la valeur de base du temps de coagulation activé.
 - Administrer l'héparine au patient uniquement APRÈS la mise en place des gaines 18F (veine fémorale), 10F (veine jugulaire) et 5F (artère fémorale). Utiliser un guidage par ultrasons et une technique de ponction unique de la paroi antérieure pendant la mise en place des gaines afin d'éviter les complications liées aux saignements.
 - Le patient doit être complètement hépariné avant l'insertion du cathéter Isofuse^{MD} dans la veine cave inférieure. Commencer par un bolus intraveineux initial d'héparine à 300 unités/kg, dose ajustée pour obtenir un temps de coagulation activé.
 - Un temps de coagulation activé minimum de 400 secondes est nécessaire avant le gonflage du ballonnet et l'initiation de la dérivation veino-veineuse.

- Maintenir le temps de coagulation activé au-dessus de 400 secondes en répétant l'administration de bolus d'héparine si nécessaire.
- Évaluer fréquemment le temps de coagulation activé (environ toutes les 5 minutes) jusqu'à ce qu'une anticoagulation adéquate soit établie (temps de coagulation activé supérieur à 400 secondes). Maintenir le temps de coagulation activé supérieur à 400 secondes pendant toute la procédure, en le vérifiant toutes les 15 à 30 minutes selon la réponse du patient et en administrant de l'héparine par voie intraveineuse si nécessaire.

Gestion de l'anesthésie

- Le traitement doit être administré avec des patients sous surveillance et sous anesthésie générale. Un équipement de réanimation d'urgence doit être disponible pendant la procédure.

Contrôle de la pression artérielle

- Une baisse de la pression artérielle liée à l'intervention se produit lorsque les ballonnets occluent le retour sanguin de la veine cave inférieure (diminution du débit cardiaque entrant) et lorsque les filtres sont introduits dans le circuit de dérivation extracorporelle. Les raisons de l'hypotension liée aux filtres sont multifactorielles, mais l'hypersensibilité à des surfaces non physiologiques (réponse inflammatoire) et l'élimination des catécholamines par les filtres jouent un rôle. Pour faciliter le maintien de la pression artérielle lors d'une dérivation extracorporelle, les mesures suivantes sont recommandées selon la pratique institutionnelle :
 - Hydratation préopératoire et administration intra-procédurale de fluides.
 - Utilisation de vasopresseurs conformément aux pratiques institutionnelles.
 - Administration de stéroïdes avant d'initier la dérivation extracorporelle, conformément à la pratique institutionnelle.
- La pression artérielle doit être constamment surveillée tout au long de l'intervention et maintenue aux niveaux requis pour une perfusion adéquate des organes terminaux critiques.

Préparation du médicament et planification de l'administration

Avant l'installation, il faut avertir la pharmacie de l'hôpital pour qu'elle soit prête à préparer l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan pour injection). La demande effective de préparation et d'administration du médicament doit être programmée de manière à ce que la perfusion de melphalan commence dans les trente minutes suivant la préparation. L'administration du médicament doit être terminée dans les 60 minutes suivant le début de la préparation.

Composants du système

Confirmer que tous les composants du système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD} sont disponibles pour l'assemblage. Remarque : Certains composants ne sont pas fournis par Delcath. Vérifier que la pompe Medtronic fonctionne correctement (voir le manuel d'utilisation de la pompe pour des instructions sur le bon fonctionnement).

PRÉPARATION ET AMORÇAGE DU CIRCUIT D'HÉMOFILTRATION

PF

MISE EN GARDE : Le respect de procédures stériles strictes est obligatoire à tout moment.

1. Assembler le circuit d'hémofiltration

Voir la figure 1 (Système assemblé) pour la référence d'un circuit complètement assemblé.

- En utilisant une technique aseptique stricte, hépariner neuf (9) litres de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (solution saline normale) en ajoutant 2000 unités d'héparine par litre.
- Retirer la cartouche à double filtre d'hémofiltration (chimiofiltration) de la pochette stérile. Fixer le filtre à la perche intraveineuse à l'aide de la pince de fixation intégrée, voir la figure 3. Se reporter à l'étiquette « THIS END UP » sur la plaque frontale du filtre, voir la figure 4.



Figure 3

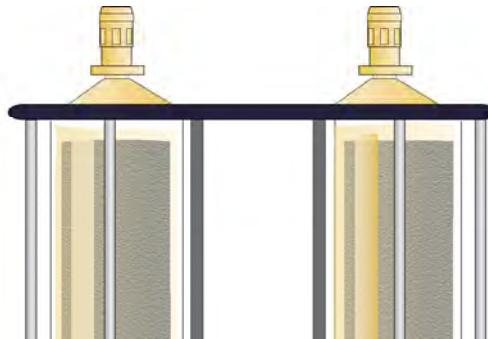
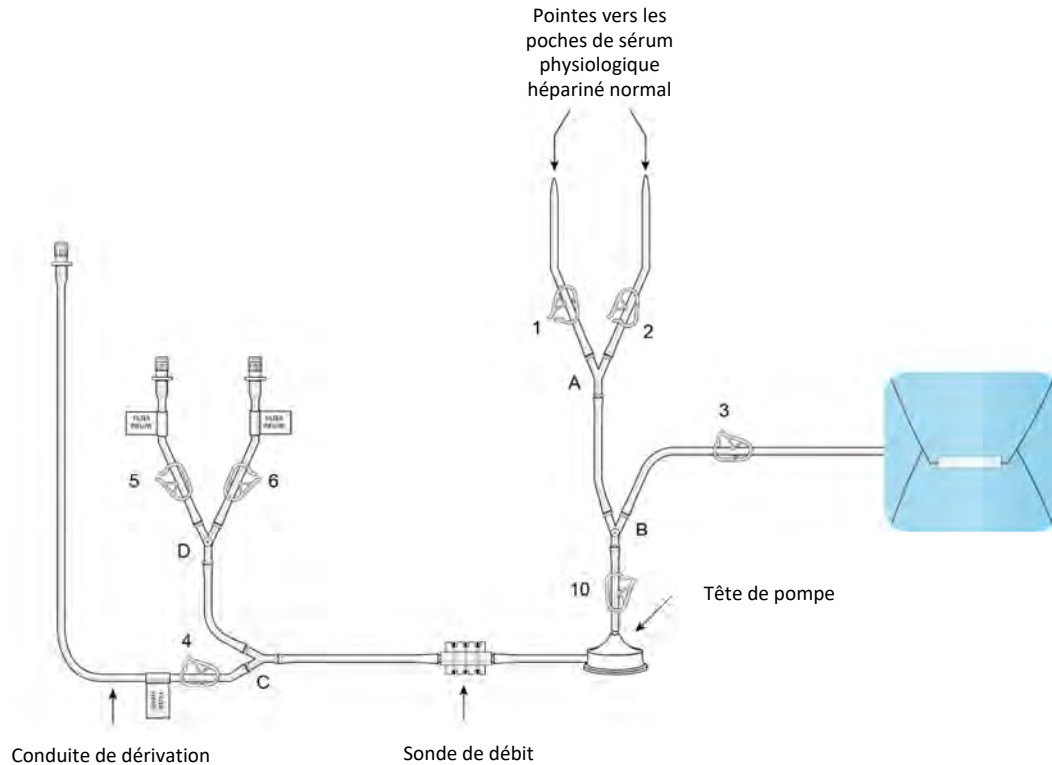


Figure 4

- Ouvrir le plateau de circuit et retirer les composants qui se trouvent dans les pochettes, et les mettre de côté pour un assemblage ultérieur.
- Retirer la section « Filter Inflow Assembly » (Ensemble d'entrée du filtre) du plateau de circuit, placer la tête de pompe sur le moteur d'entraînement de la pompe et insérer la sonde de débit dans le transducteur de débit, voir Figure 5.



Filter Inflow Assembly (Ensemble d'entrée du filtre) – Figure 5

- (e) Connecter les conduites de perfusion (étiquetées et identifiées comme sur la figure 6) aux connecteurs d'entrée de la cartouche situés au bas du double filtre. Pour terminer l'assemblage, pousser les raccords rapides ensemble, comme indiqué à la figure 6 (mâle à femelle) jusqu'à ce qu'un « clic » audible se fasse entendre pour vérifier la connexion (pousser et cliquer).

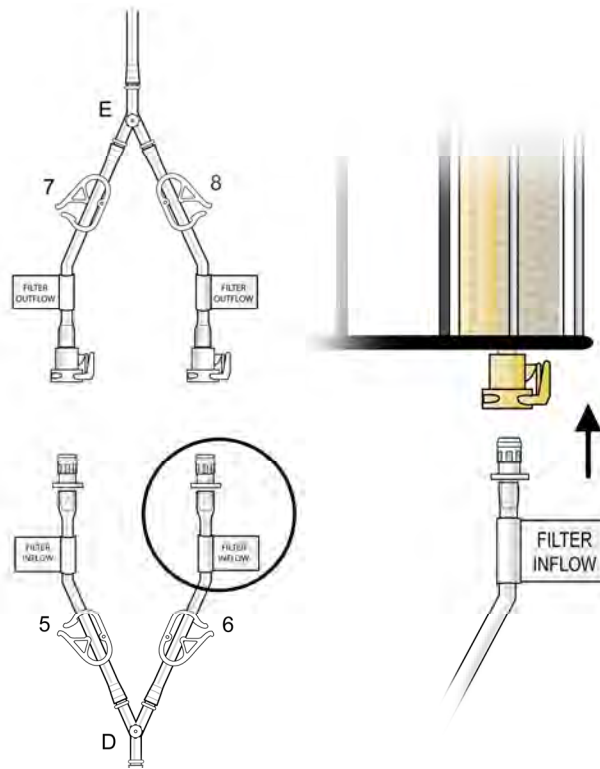
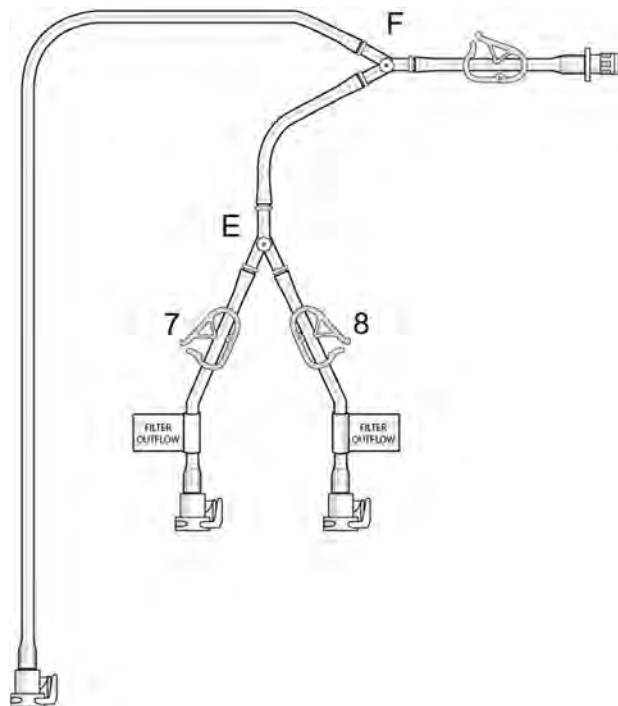


Figure 6

- (f) Retirer la section « Filter Outflow Assembly » (Ensemble de sortie du filtre) de son sachet stérile, voir la figure 7.



Filter Outflow Assembly (Ensemble de sortie du filtre) – Figure 7

(g) Connecter les conduites de sortie (étiquetées et identifiées comme sur la figure 8) aux connecteurs de sortie de la cartouche filtrante situés sur le dessus du double filtre à l'aide des raccords rapides (appuyer et cliquer), voir la figure 8.

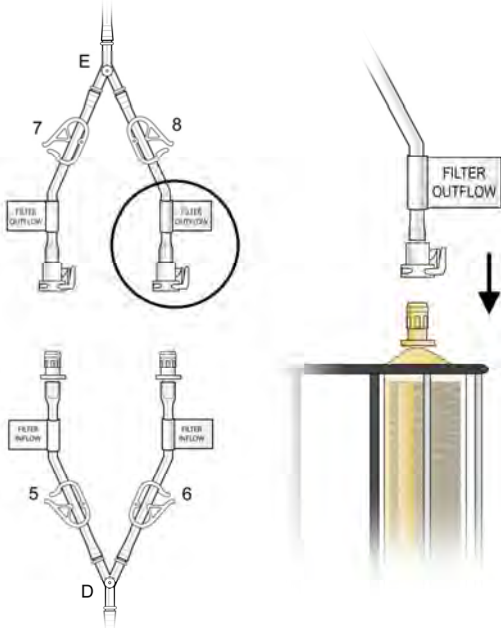


Figure 8

(h) Assembler les deux extrémités de la conduite de dérivation en poussant les connecteurs rapides l'un contre l'autre (pousser et cliquer), voir la figure 9.

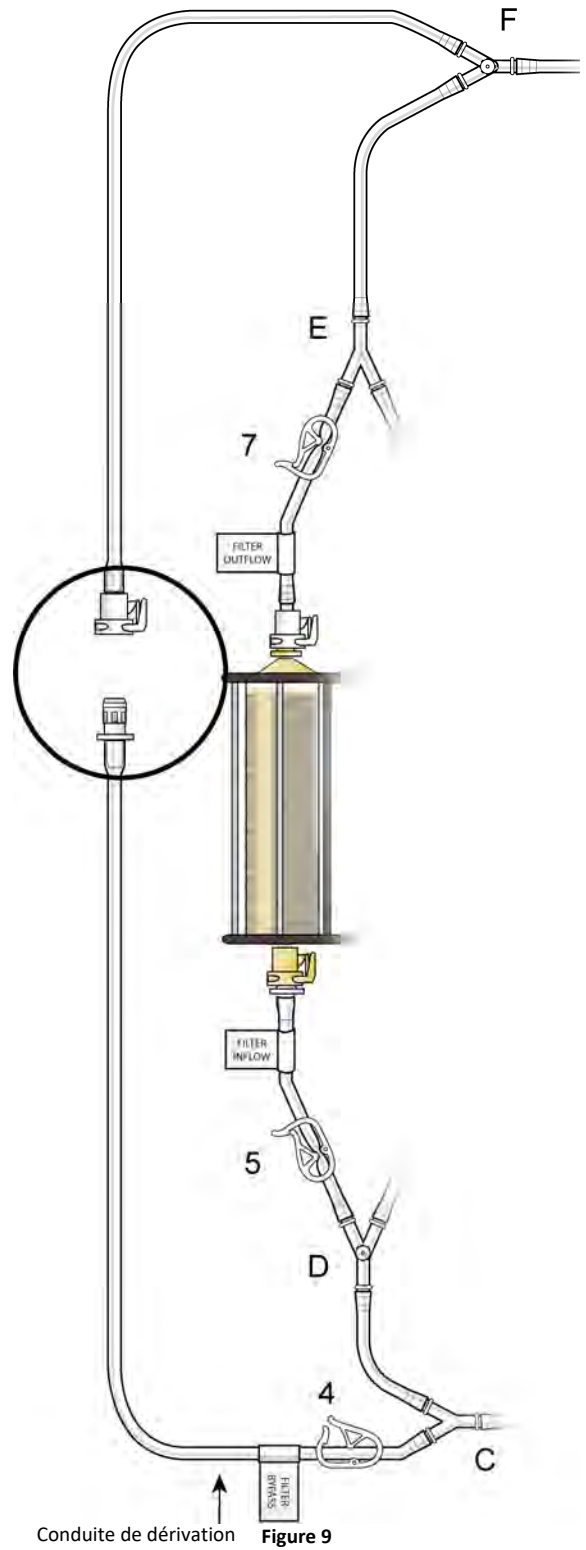


Figure 9

(k) Amorçage du système au CO₂ :

- Fermer le collier de sortie (11), attacher la conduite de raccordement du CO₂ au robinet d'arrêt « F », et ouvrir le robinet d'arrêt, voir Figure 12.

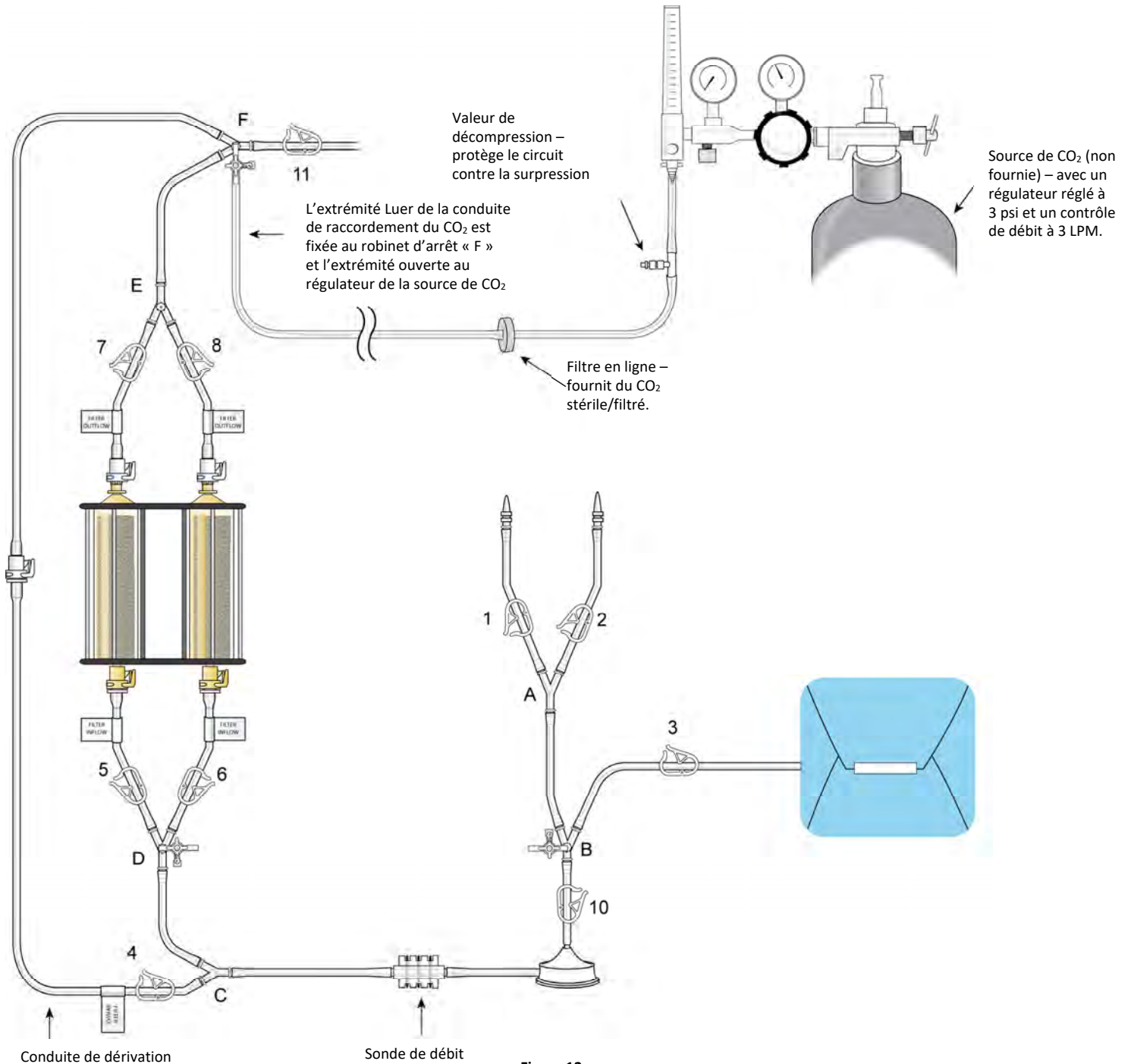


Figure 12

- Connecter l'extrémité ouverte de la conduite de raccordement du CO₂ à la source de CO₂, et régler le régulateur de la source de CO₂ sur 3 psi (environ 3,0 litres par minute (LPM)).
- Démarrer le flux de gaz CO₂ et laisser le CO₂ circuler dans le circuit d'hémofiltration. Ajuster le régulateur de CO₂ pour maintenir 3 psi (si nécessaire). Vérifier le débit de CO₂ dans le circuit.
- Fermer le clamp de dérivation (4) après environ 1 minute pour assurer l'écoulement à travers les cartouches d'hémofiltration. Laisser le CO₂ circuler dans les cartouches (après avoir fermé la pince 4) pendant au moins 5 minutes.
- Fermer les clamps de sérum physiologique (1, 2), le clamp de la conduite du cathéter à double ballonnet (3), les clamps d'entrée du filtre (5, 6), puis les clamps de sortie du filtre (7, 8) pour bloquer le CO₂ dans le circuit. Arrêter le flux de CO₂, fermer le robinet d'arrêt « F » et débrancher la conduite de connexion du CO₂ et la jeter.

MISE EN GARDE : Utiliser une technique aseptique stricte lors du dopage des poches de sérum physiologique hépariné.

- (l) Accrocher deux poches de sérum physiologique stérile hépariné et les raccorder au circuit à l'aide des pointes, comme indiqué sur la figure 13, pour permettre l'amorçage par gravité des composants du circuit.

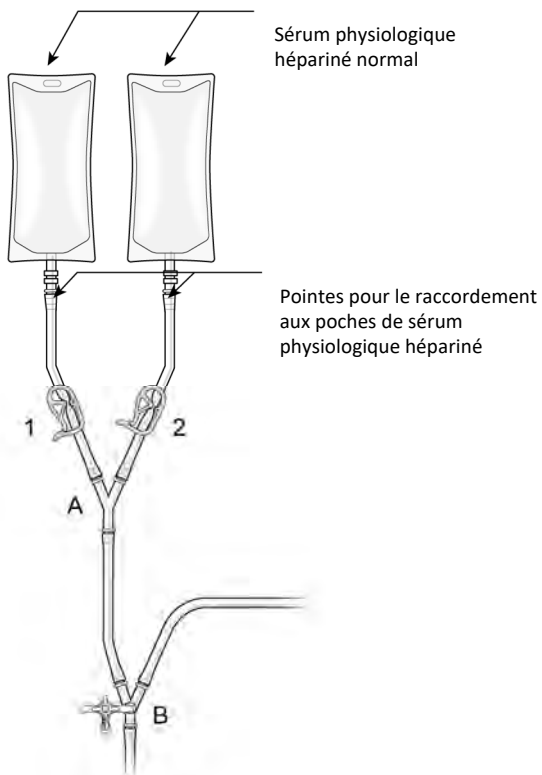


Figure 13

2. Amorçage du cathéter d'aspiration d'isolation Isofuse^{MD} de Delcath

- (a) Fermer la pince de pré-pompe (10), ouvrir la pince de la conduite du cathéter à double ballonnet (3), ouvrir la conduite de sérum physiologique (pince 1 ou 2) et le robinet d'arrêt « B » pour permettre au sérum physiologique hépariné d'amorcer la conduite uniquement jusqu'à la pince 3, voir Figure 14. Une fois que la conduite du robinet d'arrêt est amorcée et que la conduite du cathéter à double ballonnet est amorcée jusqu'au clamp 3, fermer le clamp 3 et le robinet d'arrêt. **Ne pas laisser l'excès de sérum physiologique hépariné remplir l'enveloppe stérile.**

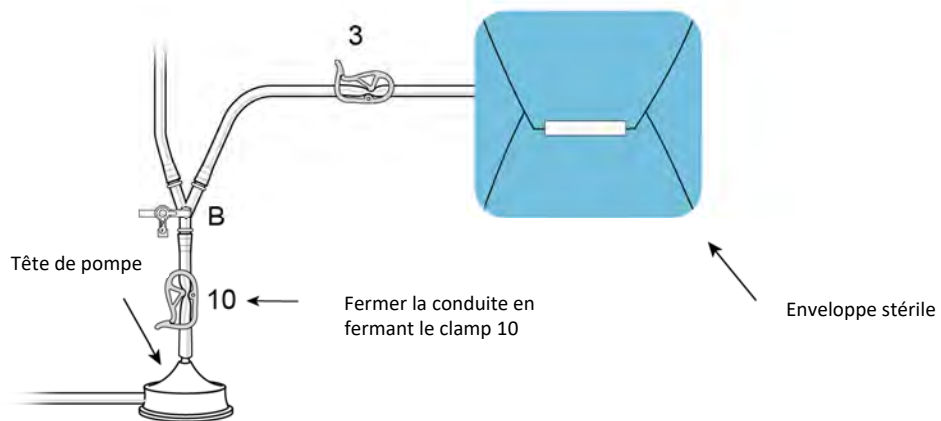


Figure 14

3. Amorcer la conduite de dérivation

(a) Amorcer la tête de pompe, l'entrée du filtre et les conduites de dérivation en ouvrant le clamp 10, le robinet d'arrêt « D » et le clamp 4, voir Figure 15.

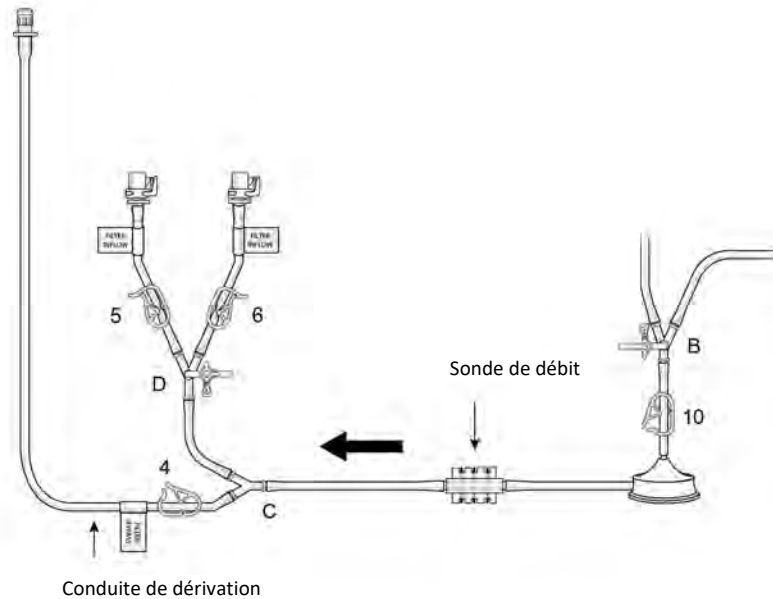


Figure 15

4. Amorcer et rincer la cartouche à double filtre (chimiofiltre) d'hémofiltration (chimiofiltration) Delcath

MISE EN GARDE : Ne PAS laisser les poches de sérum physiologique hépariné se vider, car de l'air pourrait pénétrer dans le système.

(a) Fermer la pince 4 et ouvrir les pinces d'entrée du filtre (5, 6) puis les pinces de sortie du filtre (7, 8) et la pince de sortie du circuit (11) (voir Figure 16) et régler le débit de sérum physiologique hépariné dans le filtre à un taux d'environ 0,5 litre par minute. Remarque : Des hémostats (pinces) sont nécessaires pour régler le débit en cas d'utilisation de la gravité.

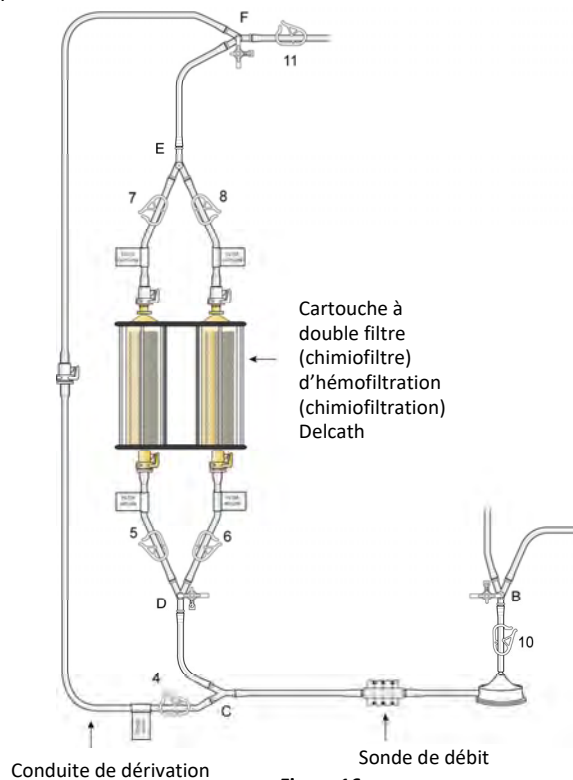


Figure 16

MISE EN GARDE : Ne pas utiliser une force excessive lorsque vous tapez sur le boîtier en plastique.

- (b) Laisser le sérum physiologique hépariné s'écouler à travers les filtres et par la « conduite d'amorçage/de rinçage » pendant environ six (6) minutes ou jusqu'à ce que le filtre semble exempt de gaz (noir uniforme). Une fois que tout le gaz semble avoir été déplacé, tapoter doucement pour encourager les bulles de gaz piégées à remonter, tourner la cartouche dans le boîtier pour visualiser et accéder à l'ensemble du filtre. Ne taper que sur les côtés de la cartouche (ne pas taper sur les embouts ou les raccords rapides).
- (c) Lorsque les cartouches filtrantes sont exemptes de gaz, les rincer avec six (6) litres supplémentaires de sérum physiologique hépariné normal (3 L/cartouche).
- (d) Clamper toutes les lignes du filtre (5, 6, 7, 8) et le clamp de sortie 11.

5. Amorcer la conduite de retour veineux et le piège à bulles

MISE EN GARDE : Ne PAS installer la ligne de retour avec le piège à bulles intégré avant que le rinçage ne soit terminé.

- (a) Déconnecter et mettre au rebut la « conduite d'amorçage/de rinçage » en appuyant sur le loquet situé sur le raccord rapide femelle et en le retirant.
- (b) Ouvrir la pochette stérile de retour veineux et retirer la ligne de retour veineux et le piège à bulles intégré (Figure 17).

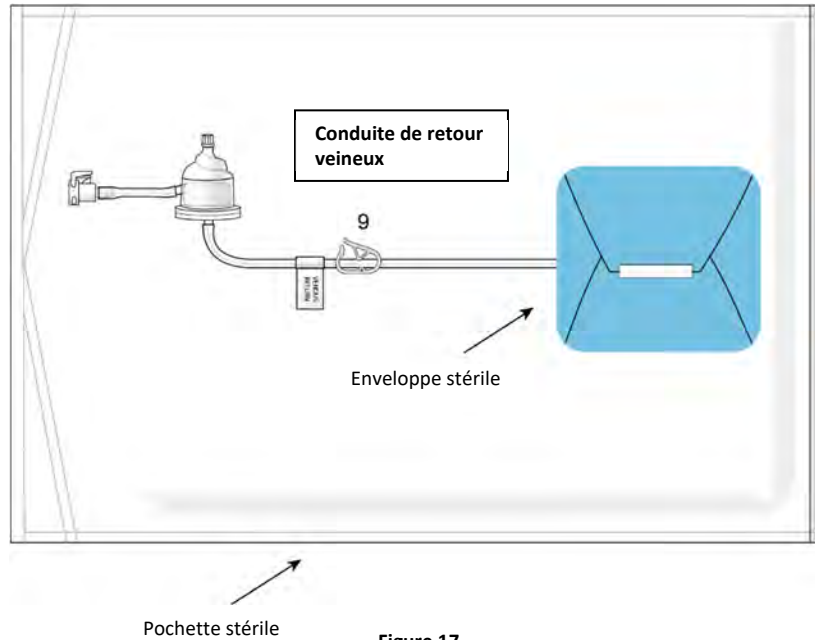


Figure 17

- (c) Fixer le connecteur femelle au connecteur rapide mâle (pousser et cliquer) situé par la pince de sortie (11), comme indiqué sur la figure 18. Positionner le piège à bulles dans le support du piège à bulles en amont des cartouches filtrantes.

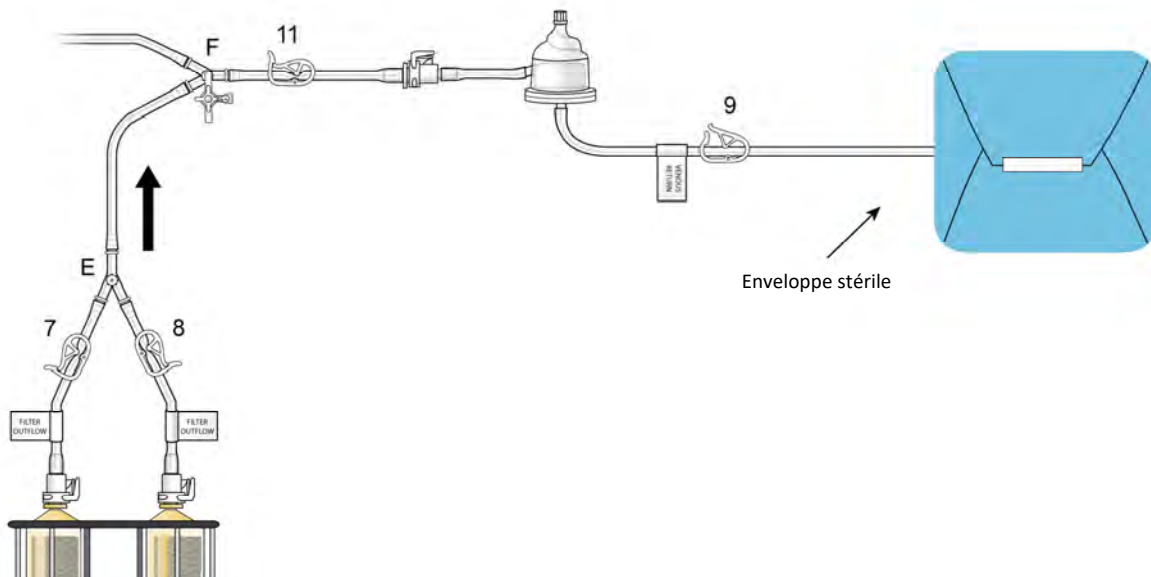


Figure 18

AVERTISSEMENT

S'assurer que tout l'air est purgé du système avant l'utilisation afin d'éviter une embolie aérienne.

- (d) Amorcer la ligne de retour veineux et le piège à bulles en ouvrant les clamps 4, 11 et 9 ; fixer le robinet au piège à bulles et utiliser la seringue pour aspirer l'air, si nécessaire, voir Figure 19.

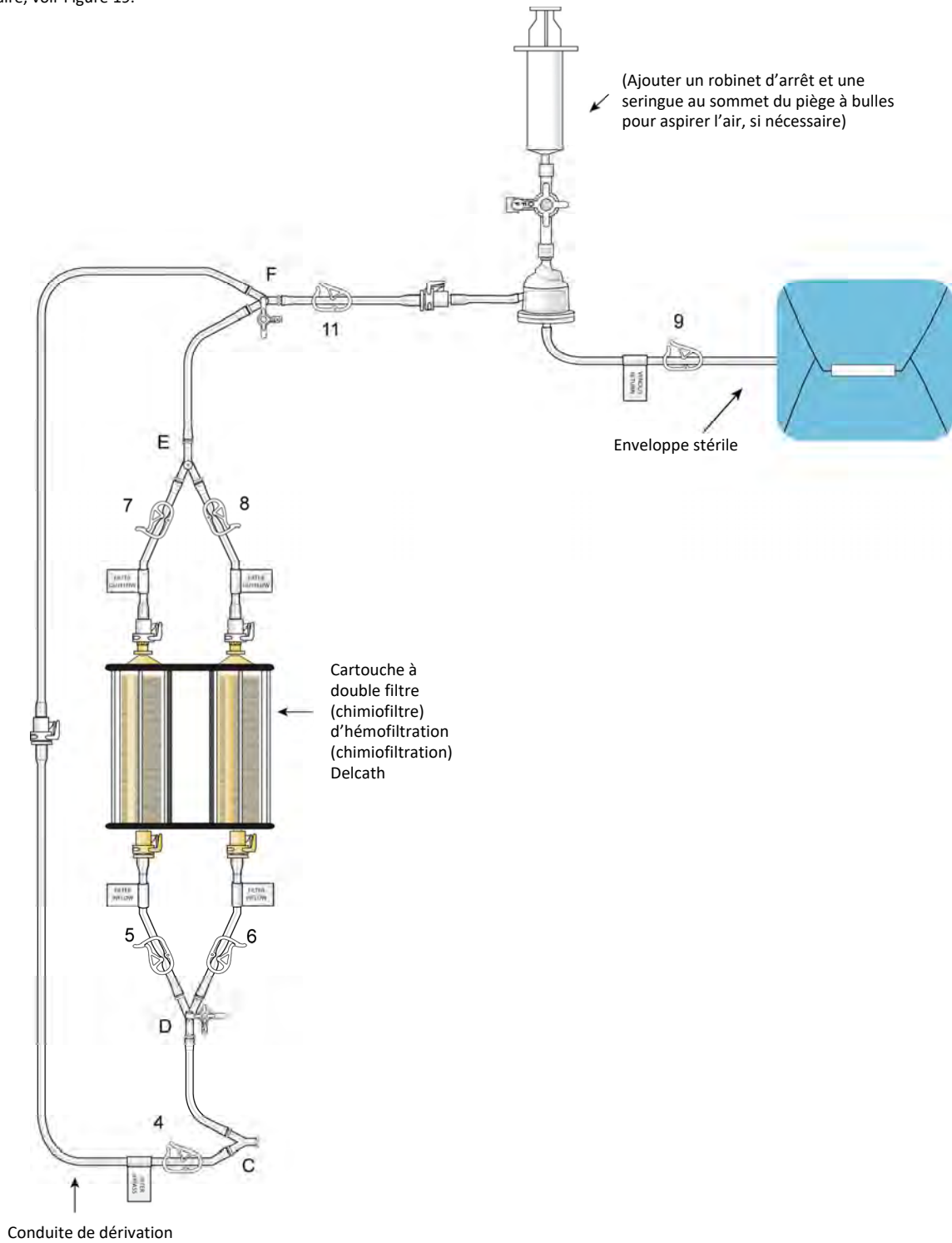


Figure 19

- (e) Fermer le clamp 9 une fois que la ligne de retour veineux et le piège à bulles sont amorcés jusqu'au clamp 9.

6. Installer des conduites de contrôle de la pression

- (a) Fixer la conduite de contrôle de pression de la pré-pompe (pour mesurer la pression négative – aspiration de la pompe) au robinet d'arrêt « B » et amorcer, voir Figure 20.

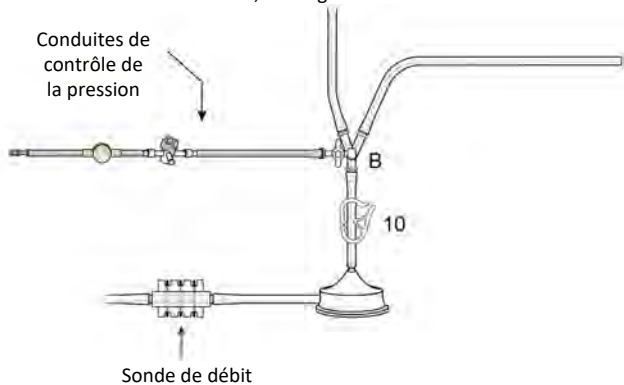


Figure 20

- (b) Fixer la conduite de contrôle de pression du pré-filtre (pour mesurer la pression positive – pré-filtre) au robinet d'arrêt « D » et amorcer, voir Figure 21.

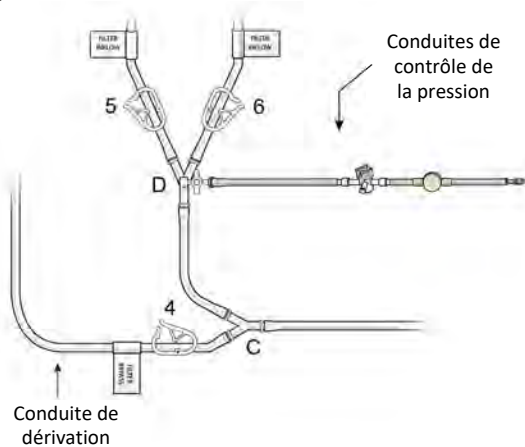


Figure 21

- (c) Fixer les conduites de contrôle de la pression aux ports P1 et P2 à l'arrière du système de régulation de vitesse Bio-Console 560 de Medtronic.
 (d) Remettre à zéro les transducteurs de pression (reportez-vous au manuel du système Medtronic Bio-Console 560 pour plus de détails).
 (e) Des lignes spiralées de surveillance de la pression sont incluses pour être utilisées avec les boîtes d'affichage de la pression DLP, si nécessaire.

7. Circuit d'essai de pression

- (a) Tester la pression du circuit en augmentant lentement la vitesse de la tête de pompe (RPM) jusqu'à ce qu'une lecture de pression de 300 mmHg soit obtenue sur le transducteur de pression attaché à la ligne du connecteur en Y « D » (pré-filtre).
 (b) Inspecter visuellement toutes les connexions et les cartouches pour s'assurer qu'il n'y a pas de fuites.

MISE EN GARDE : En cas de fuite, s'assurer que les connexions sont bien fixées avant de continuer.

- (c) Arrêter la pompe et fermer les colliers d'entrée (5, 6) et de sortie (7, 8) des cartouches. S'assurer que le collier de la conduite de dérivation (4) est ouvert.
 (d) Le système est maintenant amorcé, hydraté, dé-bullé et prêt à être utilisé.
 (e) S'assurer qu'il y a deux (2) litres de sérum physiologique normal disponibles pour une utilisation ultérieure.

MISE EN PLACE DES CATHÉTERS

IR

8. Insertion de la gaine de retour veineux 10F

- (a) Fixer le robinet d'arrêt sur le tube de l'orifice latéral de la gaine. En utilisant la technique de Seldinger standard (avec guidage échographique), insérer la gaine de retour veineux dans la veine jugulaire interne (de préférence la veine jugulaire interne droite, voir Figure 22). Rincer la gaine avec un sérum physiologique hépariné normal. Fermer le robinet d'arrêt. L'utilisation d'un guidage échographique et une seule ponction de la paroi antérieure de la veine sont nécessaires pour éviter une ponction de l'artère carotide par inadvertance. Si une ponction de l'artère carotide est faite par inadvertance, la procédure doit être annulée et reportée à une date ultérieure. Insérer l'obturateur à travers la valve après avoir placé la gaine.

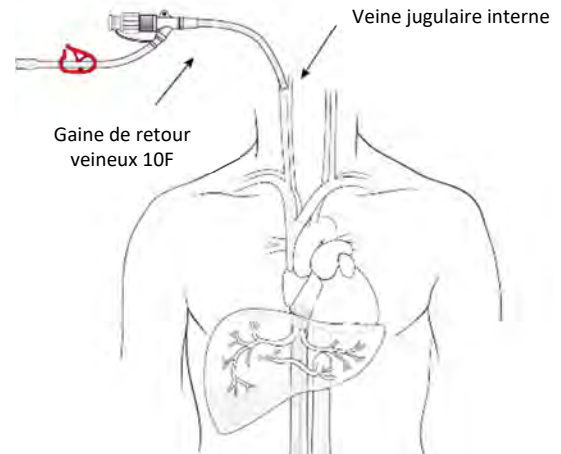


Figure 22

9. Insertion de la gaine artérielle fémorale 5F

- (a) En utilisant la technique de ponction de Seldinger et les techniques fluoroscopiques et artériographiques standard, placer la gaine d'introduction 5F dans l'artère fémorale, voir Figure 23. L'utilisation d'un guidage échographique et une seule ponction de la paroi antérieure de l'artère fémorale au-dessus de la tête fémorale sont nécessaires afin d'assurer la compressibilité de l'artère lors du retrait de la gaine. Si une ponction supra-inguinale est faite par inadvertance, la procédure doit être annulée et reportée à une date ultérieure.

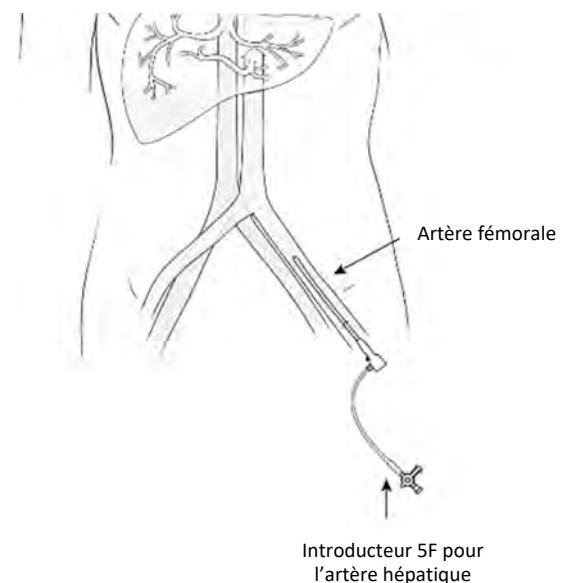


Figure 23

10. Insertion de la gaine veineuse 18F

- (a) En utilisant la technique de Seldinger et les techniques fluoroscopiques et angiographiques standard, placer la gaine d'introduction 18F dans la veine fémorale après dilatation en série avec des dilateurs 9F et 13F. La gaine veineuse peut être placée de manière ipsilatérale ou controlatérale à la mise en place de la gaine artérielle fémorale 5F, voir Figure 24. Rincer la gaine avec un sérum physiologique hépariné normal. L'utilisation d'un guidage échographique et une seule ponction de la paroi antérieure de la veine fémorale au-dessus de la tête fémorale sont nécessaires afin d'assurer la compressibilité de la veine lors du retrait de la gaine. Si une ponction supra-inguinale est faite par inadvertance, la procédure doit être annulée et reportée à une date ultérieure.

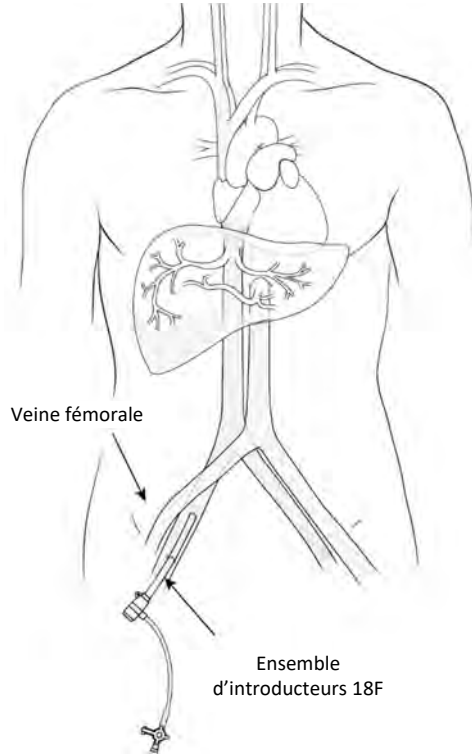


Figure 24

11. Insertion du cathéter de perfusion Chemofuse^{MD} 5F

- (a) Introduire le cathéter Chemofuse^{MD} 5F à travers la gaine et le manipuler sur un fil-guide dans l'artère hépatique appropriée, voir Figure 25. À la discrétion du radiologue interventionnel, un microcathéter peut être introduit coaxialement à travers le cathéter 5F pour un placement sélectif de l'extrémité du cathéter pour la perfusion du médicament. Si un microcathéter est utilisé, fixer une valve hémostatique rotative (type Touhy-Borst) sur le cathéter 5F et insérer le microcathéter dans le cathéter 5F à travers la valve. Trois microcathéters ont été qualifiés par Delcath pour être utilisés avec le système d'administration hépatique CHEMOSAT^{MD}. Sélectionner l'un des trois microcathéters qualifiés (voir Description des composants du système (p. 6).

AVERTISSEMENT

Le cathéter doit être positionné comme décrit ci-dessous afin que le médicament soit perfusé UNIQUEMENT dans le foie. La perfusion du médicament dans tout autre organe abdominal ou dans les branches gastro-intestinales doit être évitée car elle pourrait entraîner des blessures graves ou la mort.

- (b) Positionner le cathéter de perfusion (cathéter 5F ou microcathéter) dans l'artère hépatique appropriée, bien au-delà de l'origine de l'artère gastroduodénale pour administrer l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan). Fixer le cathéter 5F sur la peau au niveau de l'aîne.

- (c) Connecter le cathéter de perfusion (cathéter 5F ou microcathéter) au système d'administration du médicament (voir étape 18), et maintenir la perméabilité du cathéter selon les protocoles de perfusion du cathéter de l'hôpital (par exemple, perfuser du sérum physiologique hépariné : La concentration d'héparine doit être de 1000 unités pour 500 ml de sérum physiologique).

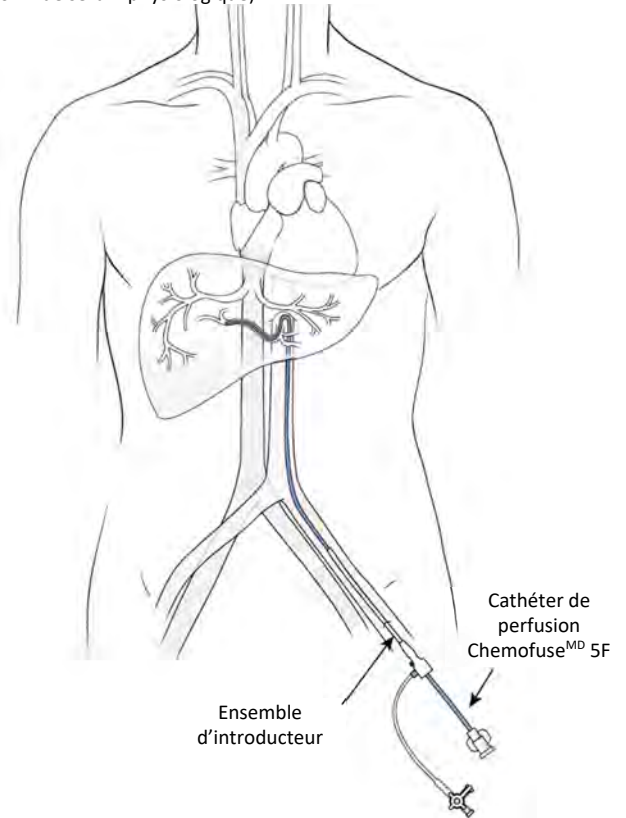


Figure 25

ÉTABLISSEMENT DE L'ANTIACOAGULATION ET MISE EN PLACE D'UN CATHÉTER D'ASPIRATION D'ISOLATION ISOFUSE^{MD}.

IR	PF	DD
----	----	----

12. Anticoagulation

- (a) Obtenir la valeur de base du temps de coagulation activé.
 (b) Administrer l'héparine APRES la mise en place percutanée de toutes les gaines d'introduction, MAIS AVANT l'insertion du cathéter d'aspiration d'isolation Isofuse^{MD} dans la veine cave inférieure.
 (c) Administrer un bolus intraveineux initial de 300 unités/kg d'héparine. La dose d'héparine doit être ajustée pour obtenir un temps de coagulation activé minimum de 400 secondes avant l'initiation de la dérivation veino-veineuse et le gonflage du ballonnet.
 (d) Évaluer fréquemment le temps de coagulation activé (environ toutes les 5 minutes) jusqu'à ce qu'une anticoagulation adéquate soit établie (temps de coagulation activé supérieur à 400 secondes). Maintenir le temps de coagulation activé supérieur à 400 secondes pendant toute la procédure, en le vérifiant toutes les 15 à 30 minutes selon la réponse du patient et en administrant de l'héparine par voie intraveineuse si nécessaire.

AVERTISSEMENT

Le début de la perfusion intra-artérielle de la solution médicamenteuse doit se faire dans les 30 minutes suivant sa préparation en pharmacie.

REMARQUE : MOMENT DE L'ADMINISTRATION DE L'AGENT CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE

Planifier la demande d'administration de l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) de façon à ce que le début de la perfusion intra-artérielle de la solution médicamenteuse soit dans les trente minutes suivant sa préparation. Comme les délais de préparation et d'administration varient selon les pratiques locales, le moment de la demande est crucial et doit être convenu à l'avance avec le pharmacien. En général, le moment de la demande d'agent chimiothérapeutique à la pharmacie correspond au moment où le cathéter d'isolation Isofuse^{MD} est positionné dans la veine cave inférieure.

13. Insertion du cathéter d'aspiration d'isolation Isofuse^{MD}

- (a) Rincer le cathéter Isofuse^{MD} avec un sérum physiologique hépariné.
- (b) Introduire le cathéter Isofuse^{MD} dans la gaine 18F. Sous guidage fluoroscopique, faire avancer le cathéter sur un fil-guide dans la veine cave inférieure et positionner l'extrémité de celui-ci au niveau du hiatus diaphragmatique. Ne PAS gonfler les ballonnets.
- (c) Une fois le placement réussi, retirer le fil-guide et créer un verrou héparinique dans la lumière pour maintenir la perméabilité.

CONNEXION DES CATHÉTERS AU CIRCUIT D'HÉMOFILTRATION



14. Connexion des cathéters au circuit d'hémofiltration (chimiofiltration)

- (a) Retirer l'emballage stérile de la ligne du cathéter à double ballonnet du circuit d'hémofiltration tout en maintenant la stérilité, et transférer l'extrémité stérile au radiologue interventionnel.
- (b) Ouvrir le clamp de la ligne de sérum physiologique (clamp 1 ou 2) et le clamp 3 pour permettre une « connexion humide » du circuit d'hémofiltration au cathéter Isofuse^{MD}. Une fois la connexion effectuée, fermer le clamp de la conduite saline (clamp 1 ou 2). S'assurer que tout l'air est éliminé du cathéter Isofuse^{MD}.
- (c) Retirer l'emballage stérile de la conduite de retour veineux du circuit d'hémofiltration tout en maintenant la stérilité, et transférer l'extrémité stérile au radiologue interventionnel et faire couler du sérum physiologique pour remplir la conduite.
- (d) Connecter la conduite de retour veineux du circuit d'hémofiltration au robinet d'arrêt de la gaine de retour veineux 10F placée dans la veine jugulaire (la tubulure de la gaine de retour veineux est munie d'un collier de serrage rouge) et faire passer du sérum physiologique dans la conduite. Lorsque tout l'air est éliminé et que la conduite est complètement remplie de sérum physiologique, tourner le robinet pour fermer l'orifice latéral. S'assurer que le robinet d'arrêt (au niveau de la connexion entre la conduite de retour veineux et la gaine) est complètement ouvert pour minimiser la contre-pression et maximiser le débit à travers le robinet d'arrêt. (La poignée « OFF » du robinet d'arrêt est tournée à 90° par rapport au trajet du flux).

15. Établissement de la circulation d'hémofiltration

- (a) Démarrer la pompe et augmenter lentement la vitesse de rotation pour atteindre un débit maximal admissible qui ne provoque pas de vibrations induites par le débit et ne dépasse pas le débit de 0,80 L/min ou la pression de la pré-pompe de -250 mmHg.
 - Des débits d'environ 0,40 à 0,75 litre/minute sont typiques ; cependant, **0,80 L/min** est le débit maximal admissible pour ce système.
 - Des transducteurs de pression en ligne doivent être utilisés pour contrôler les pressions :
 - La pression de la pré-pompe (côté aspiration) ne doit pas être plus négative que **-250 mmHg**, car des pressions plus basses indiquent un effondrement ou un coude possible du cathéter.
 - Les pressions de la pré-cartouche (pré-filtre) ne doivent pas dépasser **200 mmHg**, car des pressions plus élevées indiquent une résistance accrue du filtre, potentiellement due à un thrombus ou à un coude dans la ligne de retour. Vérifier que les filtres sont libres et que la conduite de retour n'est pas pliée.

- (b) Le circuit d'hémofiltration est maintenant établi. Le sang veineux est aspiré de la lumière centrale à travers les fenestrations du cathéter Isofuse^{MD}. Ce sang circule dans le cathéter Isofuse^{MD} jusqu'à la pompe, dans la conduite de dérivation, et retourne au patient par la gaine de retour veineux.

MISE EN GARDE : Surveiller en permanence tout événement lié à la perfusion, notamment :

- **Le débit sanguin tel qu'affiché par le système Bio-Console 560 de Medtronic.**
- **La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne.**
- **La fréquence cardiaque et les signes vitaux.**
- **Les temps de coagulation activés.**
- **Les pièges à bulles pour de l'air piégé.**
- **Les fuites de n'importe quelle partie du circuit.**

ISOLEMENT DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE



16. Gonflement des ballonnets

AVERTISSEMENT

Une baisse significative de la pression artérielle est attendue après l'occlusion initiale de la veine cave inférieure par les ballonnets. Il est essentiel de maintenir la pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mmHg.

Test de réponse aux agents vasoactifs : Avant le gonflage de l'un ou l'autre des ballonnets (occlusion de la veine cave inférieure), administrer un agent vasoactif pour évaluer la réponse du patient à cet agent. Après le gonflage des ballonnets, évaluer la tension artérielle du patient pendant deux (2) à cinq (5) minutes avant de poursuivre. Des baisses significatives de la tension artérielle se produiront dans les deux (2) à cinq (5) minutes.

Continuer à administrer des agents vasoactifs pour maintenir la pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mmHg. Les agents vasopresseurs ne sont généralement pas nécessaires après la fin de la procédure.

- (a) Le perfusionniste doit contrôler attentivement le débit pendant le gonflage du ballonnet.

AVERTISSEMENT

Ne PAS gonfler excessivement les ballonnets. Un gonflement excessif des ballonnets pourrait provoquer l'éclatement des ballonnets, ce qui pourrait entraîner des blessures mettant la vie en danger.

- (b) Volumes maximaux de gonflage des ballonnets :
 - Ballonnet céphalade : **38 ml** de produit de contraste dilué
 - Ballonnet caudal : **38 ml** de produit de contraste dilué
- (c) Sous fluoroscopie, gonfler partiellement le ballonnet céphalade avec environ 15 à 25 mL de produit de contraste dilué (par exemple, une dilution de 35 %) dans l'oreillette droite (le ballonnet aura une apparence arrondie).
- (d) Avec le ballonnet caudal toujours dégonflé, rétracter lentement le cathéter Isofuse^{MD} jusqu'à ce que le ballonnet céphalade soit à la jonction de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure. Si nécessaire, gonfler davantage le ballonnet céphalade jusqu'à ce qu'une indentation du hiatus diaphragmatique soit visible au niveau du bord inférieur (le ballonnet prendra l'aspect d'un gland, voir Figure 26). Ne pas gonfler pas les ballonnets au-delà du volume nécessaire pour obtenir une étanchéité adéquate. Ne jamais avancer ou rétracter le cathéter Isofuse^{MD} lorsque les deux ballonnets sont gonflés. Si une résistance est rencontrée pendant la manipulation, déterminer la cause de cette résistance avant de poursuivre.



Figure 26

- (e) Sous fluoroscopie, gonfler le ballonnet caudal avec un produit de contraste dilué jusqu'à ce que les bords latéraux du ballonnet gonflé commencent à être effacés par la paroi de la veine cave inférieure.

AVERTISSEMENT

Ne jamais arrêter le flux sanguin dans le circuit d'hémofiltration pendant plus de 30 secondes.

- (f) Avec les ballonnets gonflés, effectuer un cavagramme limité (rétro-hépatique) de la veine cave inférieure (en utilisant la technique d'angiographie par soustraction numérique) à travers les fenestrations. Avant l'injection du produit de contraste, réduire la vitesse de la pompe à 1000 tours/minute et clamber le circuit. Injecter le produit de contraste iodé par l'orifice CONTRAST pour confirmer que le cathéter isole correctement le flux veineux hépatique entre les ballonnets. Le ballonnet céphalade doit occlure la veine cave inférieure juste au-dessus de la veine hépatique la plus haute (la plus proche de l'oreillette droite), et le ballonnet caudal doit occlure la veine cave inférieure juste en dessous de la veine hépatique la plus basse (au-dessus des veines rénales) comme le montre l'image radiographique de la Figure 27.



Figure 27

Rétablir le débit dans le circuit d'hémofiltration en débloquent le circuit et en ramenant le régime de la pompe au débit précédent.

AVERTISSEMENT

Ne jamais régler la position du cathéter à double ballonnet si les deux ballonnets ne sont pas complètement dégonflés.

- (g) Si le cathéter Isofuse^{MD} n'est pas dans la bonne position, dégonfler les deux ballonnets (d'abord le ballonnet caudal) puis repositionner le cathéter, tout en maintenant le débit dans le circuit d'hémofiltration.
- (h) Une fois la position satisfaisante atteinte (c'est-à-dire que le segment isolé est bien scellé), maintenir doucement l'extrémité proximale du cathéter Isofuse^{MD} pour empêcher la migration vers le haut du cathéter dans l'oreillette droite. Le cathéter doit être maintenu et sa position vérifiée pendant toute la durée de la procédure (environ 60 minutes).

MISE EN GARDE : Vérifier la position des ballonnets du cathéter Isofuse^{MD} par fluoroscopie toutes les quatre (4) à cinq (5) minutes pendant l'administration du médicament et la filtration afin de garantir une isolation veineuse hépatique continue.

MISE EN LIGNE DES CARTOUCHES D'HÉMOFILTRATION

PF

AN

17. Mise en ligne des cartouches d'hémofiltration

- (a) Surveiller et contrôler en permanence la tension artérielle du patient comme il se doit (voir « Contrôle de la tension artérielle »).
- (b) En laissant la ligne de dérivation ouverte, ouvrir les clamps de la cartouche de gauche (5 et 7) et laisser le sang déplacer le sérum physiologique hépariné vers le patient.
- (c) Une fois que le sérum physiologique hépariné de la cartouche gauche et de ses lignes a été entièrement remplacé par du sang, attendre environ 30 secondes et ouvrir les clamps de la cartouche droite (clamps 6 et 8), tout en maintenant la ligne de dérivation ouverte. Une fois que le sérum physiologique hépariné de la cartouche droite et de ses conduites a été entièrement remplacé par du sang, attendre environ 30 secondes, puis fermer la ligne de dérivation en **fermant fermement le clamp 4**. Ajouter une pince à tube réutilisable comme mécanisme de fermeture redondant de la dérivation en haut de la ligne de dérivation, bien en vue de l'équipe.

AVERTISSEMENT

Fermer la ligne de dérivation avant la perfusion du médicament.

INSTALLER LE SYSTÈME D'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT ET DÉMARRER LA FILTRATION EXTRACORPORELLE

IR

DD

18. Administration du médicament et filtration extracorporelle

- (a) Lorsque le circuit d'hémofiltration fonctionne de manière satisfaisante et que le patient est stable sur le plan hémodynamique, rincer la ligne de perfusion artérielle hépatique avec du sérum physiologique pour éviter de mélanger directement l'héparine avec l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan). Connecter la ligne de perfusion du médicament au cathéter de perfusion de l'artère hépatique (cathéter Chemofuse^{MD} 5F ou microcathéter), comme indiqué sur la figure 28 pour compléter le circuit d'administration du médicament.
- (b) Après normalisation de la pression artérielle, effectuer une artériographie pour évaluer la perméabilité de l'artère hépatique. Utiliser un agent de contraste iodé non dilué pour vérifier le spasme de l'artère hépatique par tomographie. Le produit de contraste est injecté manuellement à l'aide de la seringue pour l'artériographie. En cas de spasme de l'artère hépatique, administrer de la nitroglycérine par voie intra-artérielle pour soulager le spasme. Toujours rincer la conduite d'injection avec du sérum physiologique après les injections de contraste.

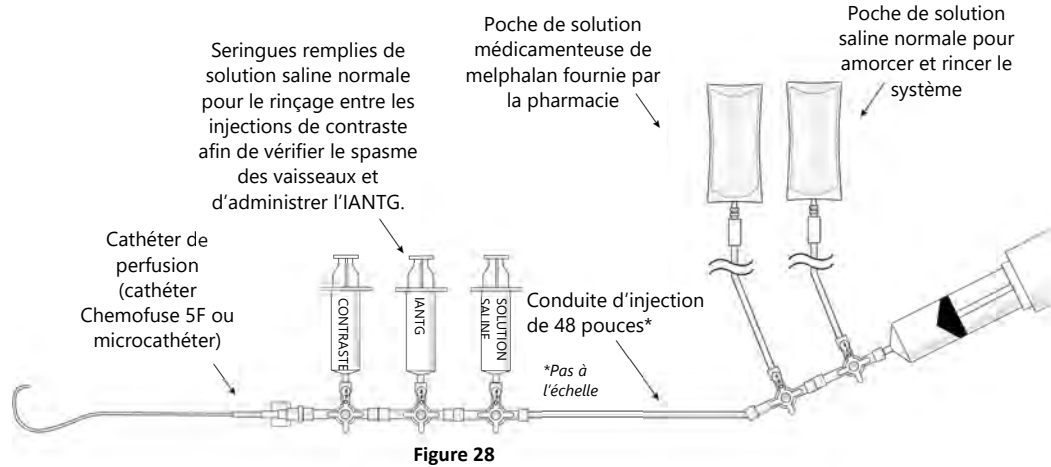


Figure 28

AVERTISSEMENT

Évaluer la perméabilité artérielle toutes les quatre (4) à cinq (5) minutes environ par l'administration du produit de contraste pendant la perfusion du médicament. Administrer de la nitroglycérine intra-artérielle si l'on constate un spasme artériel. Si le spasme ne peut pas être soulagé, interrompre l'intervention (voir Arrêt de la circulation extracorporelle ci-dessous).

- (c) Commencer l'administration de l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) par le cathéter de perfusion (Chemofuse^{MD} 5F ou microcathéter) sur une période de 30 minutes.

AVERTISSEMENT

Arrêter immédiatement la procédure si la perfusion du médicament est détectée en dehors de la région isolée et ne peut être corrigée. Une fois la perfusion de l'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan) commencée, ne PAS dégonfler les ballonnets avant d'avoir arrêté l'administration du médicament et d'avoir effectué un cycle complet de lavage (30 minutes).

- (d) Après l'administration complète de la dose prescrite, poursuivre la filtration extracorporelle pendant 30 minutes supplémentaires (période de lavage).

FIN DE LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE

IR PF

19. Fin de la circulation extracorporelle

- (a) À la fin de la période de lavage de 30 minutes, dégonfler complètement le ballonnet caudal.
- (b) Puis dégonfler complètement le ballonnet céphalade.
- (c) Arrêter la filtration en réduisant le régime de la pompe à 1000 tours/minute, en fermant les clamps 3 et 9, puis arrêter le flux en arrêtant la pompe.
- (d) Une partie du sang présent dans le circuit peut être renvoyée au patient en ajoutant du sérum physiologique hépariné stérile dans le circuit afin de rincer le sang dans le patient. Ouvrir les clamps 1 et 2 du circuit pour utiliser le sérum physiologique hépariné des poches utilisées pour amorcer le circuit. Ne pas ouvrir les clamps de la conduite de dérivation.

RETRAIT DU CATHÉTER

IR

20. Retrait du cathéter

- (a) Retirer le cathéter de perfusion. La gaine artérielle 5F ne doit être retirée que lorsque l'état de coagulation est normalisé.
- (b) Retirer soigneusement le cathéter Isofuse^{MD} et le remplacer par l'obturateur 18F. Placer l'obturateur complètement dans la gaine de façon à ce que l'embout de l'obturateur repose sur l'embout de la gaine. La gaine veineuse 18F ne doit être retirée que lorsque l'état de coagulation est normalisé.

- (c) Fermer le robinet d'arrêt ou le clamp rouge sur le port latéral de la gaine de retour veineux 10F et déconnecter la ligne de retour veineux de la gaine. Ne pas retirer la gaine de retour veineux 10F tant que l'état de coagulation n'a pas été normalisé.
- (d) Éliminer tous les composants de manière appropriée, conformément aux directives de l'hôpital, des autorités locales, de l'État et des autorités fédérales en matière de risques biologiques.

NORMALISATION DE L'ÉTAT DE COAGULATION POUR LE RETRAIT DE LA GAINE

O IR IN

21. Normalisation de l'état de coagulation pour le retrait de la gaine

- (a) Administrer du sulfate de protamine par perfusion intraveineuse lente à une dose appropriée à la quantité d'héparine administrée et au temps de coagulation activé.
- (b) Administrer 10 unités de cryoprécipité et/ou de plasma frais congelé en fonction des profils de coagulation pour corriger les anomalies restantes conformément aux directives institutionnelles.
- (c) Répéter le profil de coagulation.
- (d) Corriger la coagulopathie restante conformément aux directives institutionnelles. Les recommandations suivantes sont fournies pour examen :

Profil de coagulation	Action
Temps de prothrombine supérieur à 2 secondes de la normale	Administrer du plasma frais congelé
Le temps de thromboplastine partielle est supérieur à 5 secondes de la normale	Administrer de la protamine

- (e) Les taux d'albumine et de globuline plasmatiques sont reconstitués lorsque du plasma frais congelé est administré. Si un remplacement est nécessaire, perfuser selon les directives de l'établissement.
- (f) Mesurer le taux de plaquettes sanguines pour déterminer si un remplacement est nécessaire. Suivre les protocoles de l'hôpital et transfuser en conséquence.
- (g) Suivre les directives institutionnelles pour l'administration de concentré de globules rouges en cas d'anémie.
- (h) Toutes les gaines peuvent être retirées en toute sécurité si la numération plaquettaire est supérieure à 50 000/mm³ et après normalisation de l'état de coagulation du patient. Comprimer les sites de ponction jusqu'à ce qu'une hémostase adéquate soit obtenue.
- (i) Éliminer tous les composants de manière appropriée, conformément aux directives de l'hôpital, des autorités locales, de l'État et des autorités fédérales en matière de risques biologiques.
- (j) Surveiller attentivement le patient jusqu'à son rétablissement complet.

SPECIFICATION DU BÉNÉFICE CLINIQUE

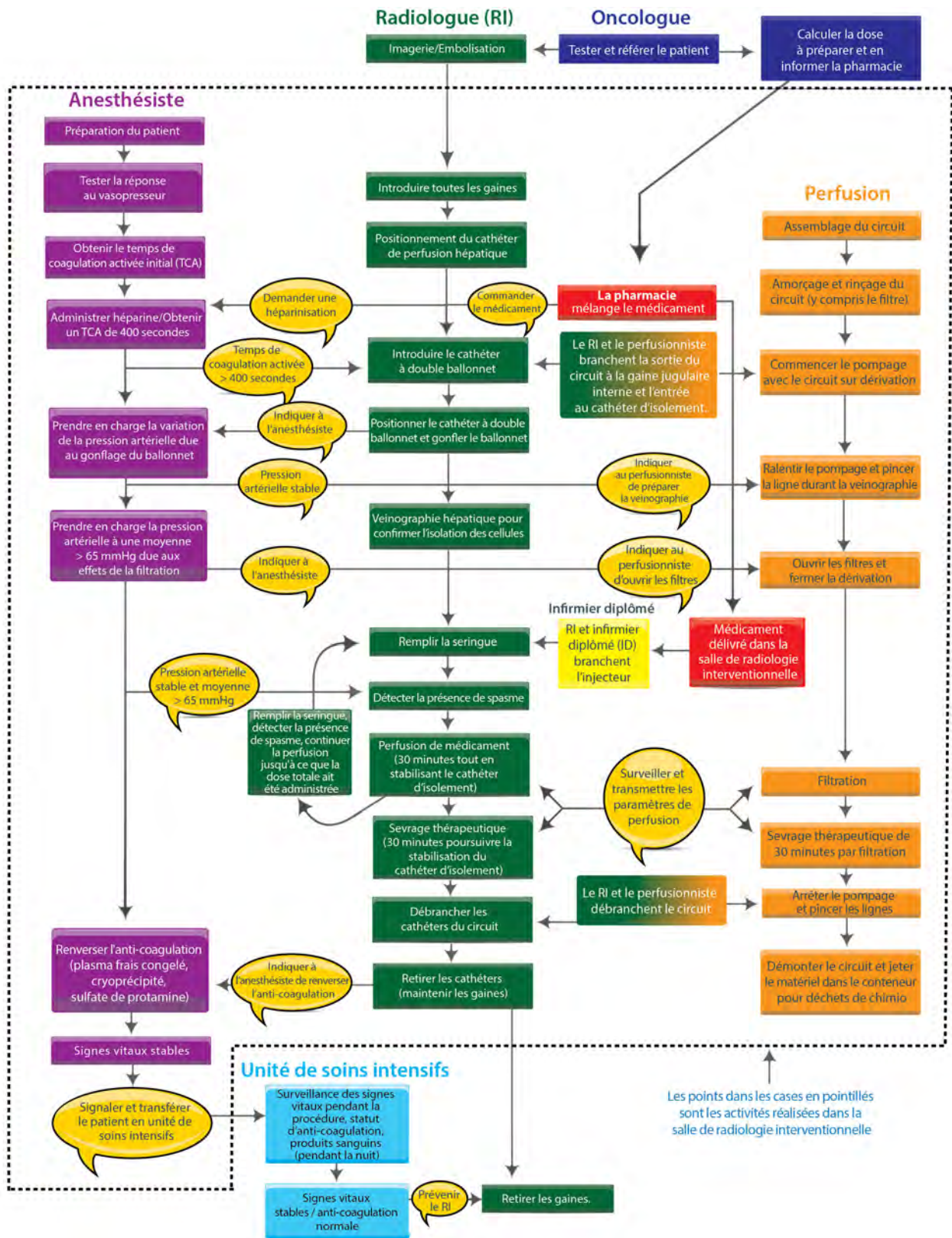
Ce dispositif permet d'administrer une dose élevée d'agent chimiothérapeutique (chlorhydrate de melphalan pour injection) à l'organe malade (le foie) tout en minimisant les effets toxiques systémiques d'une telle dose. La limitation du traitement systémique standard avec un agent chimiothérapeutique est que la dose de l'agent chimiothérapeutique est limitée par les toxicités du médicament lorsqu'il circule dans la circulation systémique. De plus, pour les tumeurs situées dans le foie, l'agent chimiothérapeutique doit circuler dans toute la circulation systémique pour traiter le foie. Ce dispositif résout ces deux problèmes en ciblant directement le foie et en permettant la perfusion à haute dose de l'agent chimiothérapeutique directement dans le foie. Une fois que le sang contenant l'agent chimiothérapeutique à haute dose s'écoule du foie, les filtres de ce dispositif éliminent la majorité de l'agent chimiothérapeutique du sang avant de le renvoyer dans la circulation systémique. Ainsi, l'avantage clinique pour le patient est qu'il reçoit un agent chimiothérapeutique à haute dose ciblé directement sur le foie malade sans les toxicités qui seraient normalement observées. En outre, le dispositif permet de traiter l'ensemble du tissu hépatique, y compris les microlésions qui n'ont pas été détectées par l'imagerie radiologique. Le dispositif présente l'avantage d'être peu invasif. Un avantage supplémentaire est que ce traitement peut être administré plusieurs fois.

SÉCURITÉ ET PERFORMANCES CLINIQUES

Le résumé de la sécurité et des performances cliniques sera disponible dans la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED ; <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>), où il est lié à l'UDI-DI de base 0850014023CHEMOSAT-HDSXQ. Jusqu'à ce que EUDAMED soit fonctionnel, le résumé de la sécurité et des performances cliniques sera fourni sur demande.

SIGNALER LES INCIDENTS GRAVES

Les incidents graves qui se produisent en rapport avec le dispositif doivent être signalés à Delcath, puis à l'autorité nationale compétente du pays dans lequel l'incident s'est produit.



ORGANIGRAMME DE LA PROCÉDURE – FIGURE 29

GARANTIE LIMITÉE

Delcath Systems, Ltd. (« Delcath ») garantit que le système d'administration hépatique Delcath CHEMOSAT^{MD} (« Produit ») sera exempt de défauts de matériaux et de fabrication au moment de la livraison et jusqu'à la date d'expiration indiquée sur le produit. Cette garantie n'est disponible et étendue qu'à l'acheteur utilisateur final original du produit. CE QUI PRÉCÈDE CONSTITUE LA SEULE GARANTIE DE DELCATH.














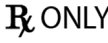











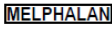

Tout produit, ou partie du produit, qui est jugé par Delcath comme présentant un défaut de matériau ou de fabrication pendant la période de garantie sera remplacé ou réparé par Delcath à sa seule discrétion et à ses frais. Les recours dont dispose l'acheteur dans le cadre de cette garantie sont limités au remplacement de l'ensemble du produit ou des pièces défectueuses du produit, le recours spécifique étant soumis à la détermination de Delcath, selon son seul jugement raisonnable. La demande de couverture de garantie et de réparation doit être faite par écrit à Delcath dans les dix (10) jours suivant le dysfonctionnement apparent. Tous les retours de produits autorisés seront soumis à la politique de retour de marchandises de Delcath.

Cette garantie est nulle si le Produit a été (a) stocké ou manipulé de manière incorrecte ; (b) modifié, altéré ou réparé de quelque manière que ce soit ; (c) réutilisé, retraité ou stérilisé de nouveau ; (d) utilisé de manière incorrecte ou négligente ou mal utilisé ; (e) combiné ou utilisé avec les produits d'un tiers ; ou (f) endommagé par négligence, accident ou faute intentionnelle.

LES GARANTIES PRÉCÉDENTES SONT EXCLUSIVES ET REMPLACENT TOUTE AUTRE GARANTIE, EXPRESSE OU IMPLICITE, CONCERNANT LES BIENS VENDUS DANS LE CADRE DES PRÉSENTES. SAUF DISPOSITION EXPRESSE DES PRÉSENTES, DELCATH N'OFFRE AUCUNE GARANTIE DE QUELQUE NATURE QUE CE SOIT, EXPRESSE OU IMPLICITE, ORALE, ÉCRITE OU AUTRE, CONCERNANT LE(S) PRODUIT(S) VENDU(S) EN VERTU DES PRÉSENTES, Y COMPRIS, MAIS SANS S'Y LIMITER, TOUTE GARANTIE IMPLICITE DE QUALITÉ MARCHANDE ET D'ADÉQUATION À UN USAGE OU À UN BUT PARTICULIER. EN RAISON DES DIFFÉRENCES BIOLOGIQUES ENTRE LES PATIENTS HUMAINS ET PARCE QUE DELCATH N'A AUCUN CONTRÔLE SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION DE SES PRODUITS, LE DIAGNOSTIC DU PATIENT, LE TYPE DE TRAITEMENT, LA PROCÉDURE CHIRURGICALE, LA MÉTHODE OU L'ADMINISTRATION DU PRODUIT OU LE STOCKAGE ET LA MANIPULATION DU PRODUIT APRÈS QU'IL AIT QUITTÉ LA POSSESSION DE DELCATH, DELCATH NE GARANTIT NI UN BON EFFET NI UN MAUVAIS EFFET SUITE À L'UTILISATION DU PRODUIT DELCATH ET DELCATH NE GARANTIT PAS QU'UN RÉSULTAT PARTICULIER OU SOUHAITÉ PUISSE ÊTRE OBTENU PAR L'APPLICATION OU L'UTILISATION DU PRODUIT DELCATH.

DELCATH NE SERA EN AUCUN CAS RESPONSABLE ENVERS L'ACHETEUR OU UN TIERS DES DOMMAGES SPÉCIAUX, INDIRECTS, ACCIDENTELS, PUNITIFS, CONSÉCUTIFS OU EXEMPLAIRES DE QUELQUE NATURE QUE CE SOIT, Y COMPRIS, MAIS SANS S'Y LIMITER, LES PERTES COMMERCIALES DE TOUTE CAUSE, LES INTERRUPTIONS D'ACTIVITÉ DE TOUTE NATURE, LES PERTES DE BÉNÉFICES OU DE REVENUS, LES PERTES D'UTILISATION RÉELLES OU PERÇUES, LES PERTES RÉSULTANT D'UN DÉFAUT DE CONCEPTION, DE MATÉRIAU ET/OU DE FABRICATION ET/OU L'INCAPACITÉ DU OU DES PRODUITS À FONCTIONNER COMME SPÉCIFIÉ, MÊME SI DELCATH A ÉTÉ INFORMÉE DE LA POSSIBILITÉ DE TELS DOMMAGES.

LE PRODUIT DELCATH DOIT ÊTRE UTILISÉ PAR OU SOUS LA SUPERVISION IMMÉDIATE ET DIRECTE D'UN MÉDECIN AGRÉÉ OU D'UN AUTRE PROFESSIONNEL DE SANTÉ AGRÉÉ QUALIFIÉ POUR UTILISER LE PRODUIT ET EFFECTUER LA PROCÉDURE. DELCATH DÉCLINE TOUTE RESPONSABILITÉ EN CAS DE BLESSURES, DÉCÈS OU DOMMAGES MATÉRIELS RÉSULTANT DE L'UTILISATION DU PRODUIT PAR TOUTE PERSONNE AUTRE QUE LE PERSONNEL QUALIFIÉ DÉCRIT CI-DESSUS, OU DE L'UTILISATION INAPPROPRIÉE, NÉGLIGENTE OU IMPRUDENTE DU PRODUIT, OU DE L'UTILISATION DU PRODUIT POUR TOUTE INDICATION NON APPROUVÉE OU POUR TOUTE UTILISATION NON SPÉCIFIQUEMENT INDIQUÉE DANS LE MODE D'EMPLOI DU PRODUIT.

	N° de catalogue		Utiliser avant le
	Ne pas restériliser.		Numéro de lot
	Dispositif médical		Conserver au sec
	Symbole non harmonisé désignant le « contenu » des composants de la trousse		Ne pas réutiliser
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne		Contient ou présence de latex de caoutchouc naturel
	Conserver à l'abri de la lumière du soleil		Contient ou présence de phtalate : phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP)
	Non pyrogène		La loi fédérale (États-Unis) restreint la vente de ce dispositif à un médecin ou sur ordonnance d'un médecin
	Fabricant		Consulter le mode d'emploi
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé		Mode d'emploi électronique
	Système à double barrière stérile		Stérilisé à l'oxyde d'éthylène
	Système de barrière stérile simple avec emballage protecteur à l'intérieur		Stérilisé à la vapeur ou à la chaleur sèche
	Système de barrière stérile simple		Symbole non harmonisé : GW = Guide Wire (fil guide) Ce symbole est utilisé pour mettre en évidence les mesures de l'emplacement du fil guide.
	Date de fabrication		Symbole non harmonisé : Ce symbole est utilisé pour mettre en évidence le moment où le melphalan est pris en compte dans l'utilisation de la trousse.
	Identifiant unique du dispositif		

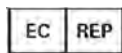
PAGE INTENTIONNELLEMENT LAISSÉE BLANCHE



Delcath Systems, Inc.
566 Queensbury Avenue
Queensbury, NY 12804
USA

Service clientèle

Téléphone : +353 91 746200
Télécopieur : +353 91 746208



Importateur

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

CE2797



Emballage
Recyclable

Delcath est une marque déposée de Delcath Systems, Inc.

CHEMOSAT^{MD}, ISOFUSE^{MD} et CHEMOFUSE^{MD} sont des marques déposées de Delcath Systems, Inc.

© 2023 Delcath Systems, Inc. Tous droits réservés.

Le système de régulation de vitesse Bio-Console^{MD} 560 de Medtronic est une marque déposée de Medtronic Inc.