Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

Instructions for use – please read carefully

English | en

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

For the specific removal of human lambda and kappa light chain containing immunoglobulins IgG (subclasses IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE, and immune complexes as well as free lambda and kappa light chains from human plasma.

Product description
Each TheraSorb® - Ig omni 5 adsorber contains 100 mL of Sepharose™ CL-4B suspended in PBS solution with 0.01% azide and 15% (v/v) ethanol. Two different recombinant proteins, binding to the constant regions of human lambda and kappa light chains respectively, are covalently coupled to the Sepharose matrix. The recombinant proteins are produced by *Saccharomyces cerevisiae*.

The cylindrical housing consists of polycarbonate, which is provided with an inflow and an outflow connector. The inflow and outflow connectors (female Luer-Locks) on the top and the bottom of the housing are provided each with a double membrane. The adsorber matrix is retained in the cylindrical corpus between the double layer tissue membranes of the top and bottom side.
The lateral port is for production means only. It is prohibited to open this port.

Intended purpose
The TheraSorb - Ig omni 5 adsorber is intended for the specific removal of human lambda and kappa chains containing immunoglobulins IgG (subclasses IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE, and immune complexes as well as free lambda and kappa light chains from human plasma in extracorporeal immunoadsorption procedures.

Areas of application
The TheraSorb - Ig omni 5 adsorber is intended to be used for immunoadsorption treatment of diseases where pathogenic immunoglobulins, lambda or kappa light chains and immune complexes contribute to the onset of a disease or its progression.

A positive benefit-risk ratio has been shown by clinical trials or case series with a moderate scientific value for the use of TheraSorb Ig adsorbers in conjunction with other modes of treatment in the following indications:
- Idiopathic dilated cardiomyopathy NYHA II – IV;
- ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation;
- Acquired hemophilia with an inhibitor titer to factor VIII of more than 5 Bethesda Units;
- Pulmonary arterial hypertension NYHA II – III;
- Thrombangiitis obliterans (Burger's disease).

A positive benefit-risk ratio has been shown by case series with a low scientific value for the use of TheraSorb Ig adsorbers, and can thus be used as a treatment option usually within a combination therapy, if all available standard therapies have failed in the following indications:
- HLA incompatible kidney transplantation;
- Antibody mediated rejection after kidney transplantation;
- ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation;
- ABO incompatible heart transplantation;
- Hemolytic uremic syndrome, E. coli O104:H4 mediated;
- Myasthenia gravis/myasthenic crisis;
- NMDA-mediated encephalitis;
- Multiple sclerosis, steroid refractory acute flare;
- Focal segmental glomerulosclerosis, recurrent and idiopathic form;
- Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome);
- Severe systemic lupus erythematosus;
- Antiphospholipid syndrome in pregnancy;
- Autoimmune bullous skin disease;
- Severe atopic dermatitis.

An indirect clinical benefit can be achieved by the removal of neutralizing anti-AAV antibodies to enable subsequent AAV gene therapy. The initial anti-AAV titer before immunoadsorption shall in general be not higher than 10-fold the threshold titer acceptable for AAV therapy.

Patient target groups
In general, the treatment is indicated in adult patients above 18 years.
Moderate experience exists for the treatment of children aged 7 months to 18 years. In children with a body weight below 15 kg, special care should be taken with respect to the extracorporeal volume and the application of ACD-A.
Several cases of immunoadsorption during pregnancy were reported, but the overall experience in this setting is still limited. Therefore treatments shall be conducted with special caution after careful evaluation of the indication.

Intended user
The TheraSorb - Ig omni 5 adsorber is to be used by professional users only. Users must be qualified on the use of the adsorber by a Miltenyi authorized application specialist prior to first use. Regular re-qualification is recommended.

Contra-indications
- Clinical conditions that prohibit transitory volume changes or loss of plasma constituents other than free lambda and kappa light chains, IgG, IgA, IgM, IgE, and immune complexes (e.g. serum albumin, electrolytes), equivalent to a plasma loss of about 23% per 2-fold processed plasma patient volume;
- Indications that prohibit anticoagulation using Heparin and/or ACD-A-solutions;
- Hypercoagulability;
- Generalized viral, bacterial and/or mycotic infections;
- Severe immune deficiencies (e.g. AIDS);
- Suspected allergies against camelid antibodies or agarose.

Side-effects and interactions
- Dizziness, headache, drop in blood pressure, peripheral paraesthesia, cardiac arrhythmias, complement activation, hypotension, prolonged bleeding or hematoma after treatment, bradycardia, allergic skin or mucosa reaction, edema, nausea/vomiting, puncture problems, thrombophlebitis, symptomatic hypocalcemia, muscle cramps, fever with shivering, and hemolysis have been described for all extracorporeal therapies.
- During the therapy, minor, unspecific loss of plasma protein or electrolytes occurs. This is caused by the plasma, which is lost to the waste every time an adsorber is regenerated. The loss of plasma constituents is equivalent to a plasma loss of about 23% per 2-fold treated plasma volumes. Therefore, it is recommended to monitor blood chemistry before and after a therapy session.
- Anemia after repeated treatments requiring transfusion was observed in some cases of pediatric applications.
- Activation and elimination of thrombocytes is possible due to the method of plasma separation in the therapy. A decrease in platelet count of app. 17.5% was observed after treating 2-fold the patient's plasma volume. Therefore, it is recommended to carry out blood control measures before and after the therapy.
- Allergic reactions (e.g. skin or mucosa reaction, pruritus/itching, flush, urticaria, back pain, asthma, Quinke edema) cannot be excluded.
- Heparin-induced thrombocytopenia and hemolysis can occur when heparin is solely used as an anticoagulant.
- For patients with progressive heart diseases, extracorporeal therapies may lead to an increase in angina pectoris due to the extracorporeal blood volume necessary for the therapy.
- A metabolic acidosis or itching cannot be excluded when the adsorbers are insufficiently neutralized. An increase in the pH of the blood within the normal range or metabolic alkalosis can occur with the use of citrate as anticoagulant. If hepatic citrate metabolism is impaired the use of citrate as anticoagulant may result in metabolic acidosis.
- Enhanced drop in blood pressure may occur when treating patients under ACE-inhibitor medication.
- Humanized antibody medications (biologicals) given to the patient will be removed to a certain extent based on the principle of Ig apheresis as well. Non-human antibody medications (e.g. rabbit ATG) may not be bound by TheraSorb - Ig omni 5 adsorbers.
- Interactions with medications, which are not antibodies or parts thereof have not been observed so far, but cannot be completely excluded.
- Increased rate of infections.
- In patients with a central venous access, cases of central line thromboses were described.
- Despite the use of particle filters in the plasma return line of the LIFE apheresis platform, ingress of particles less than 5 µm in diameter into the patient cannot be excluded. Cases of clinical problems due to particle uptake have never been described or suspected in TheraSorb apheresis.

Single cases were described with the following adverse events:
- Perioral and acral paresthesia;
- Dysgeusia;
- Decrease of serum albumin;
- Pneumonia, temporary disturbance in attention;
- Short-term changes in electrolytes, creatinine, hemoglobin, liver function tests or fibrinogen levels are encountered. Immune system components may also be transiently affected, with increased leucocyte concentrations, and activation of the complement system;
- Abdominal pain.

Any serious incident that has occurred in relation to this product should be reported to Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – using the contact information provided – and the competent authority of the member state in which the user of this product is established and in which the patient has been treated.

Warnings and precautions
General
- **The adsorber must only be re-used for the patient to whom it was initially assigned. Otherwise, cross-contaminations and subsequent infections may occur.**
- **Proper hygienic measures must be strictly adhered to when handling the adsorber to avoid microbial and viral contamination, for instance when connecting the adsorber with the extracorporeal fluid path.**
- **The adsorber should not be used if the adsorber or the shrink wrapping are damaged (e.g. cracks in the housing, leaking connectors) or if microbial contamination of the adsorber has been detected or if viral contamination is considered possible.**
- **No blood cells or blood cell particles should be allowed to enter the adsorber. In order to prevent clots from forming in the tubing system and adsorber, anticoagulation and circulation through the device should not stop for prolonged periods of time.**
- **All materials, which have been in contact with blood or plasma must be treated and disposed as biohazardous materials according to standard hospital or institutional requirements and national legislations.**
- **TheraSorb - PBS-Azide is toxic and can cause acute clinical symptoms if mistakenly infused into the patient. The preservation buffer must be completely flushed from the adsorber during preparation by applying the rinsing volume specified below.**
- **For reasons of safety, the PBS-Azide preservation buffer should be brought into the treatment room only upon completion of the treatment session and after disconnection of the patient from the extracorporeal fluid path.**

Patient-related
- **Long-term anticoagulation therapy or coagulation deficiencies must be taken into consideration when drawing up the anticoagulation plan for the individual patient. If ACD-A (acid citrate dextrose-A) or other calcium complexing agents are used as anticoagulant, it is essential that the patient's free (ionized) calcium concentration level is closely monitored and that possible relative hypocalcaemia is reversed by oral or intravenous administration of calcium.**
- **Precautionary measures for careful blood circulation monitoring are recommended.**
- **For patients with known heart rhythm disturbances (or suspected predisposition), anticoagulation using ACD-A must only be performed after rigorous assessment by the physician.**
- **In patients with positive hepatitis serology, Ig-immunoadsorption should only be performed after the most rigorous assessment of indication, because of the possibility of reactivation of the disease.**
- **No information is currently available regarding the use of TheraSorb - Ig omni 5 in nursing mothers. In such cases, TheraSorb - Ig omni 5 therapy should be carried out only after rigorous assessment by the physician.**
- **When treating babies and infants, particular account must be taken of the extracorporeal blood volume required for the therapy. In this case it is recommended to contact the manufacturer.**
- **Special care should be taken in case of suspected allergies against camelid immunoglobulins or agarose.**
- **Patient access must be carefully monitored in order to avoid inflammation and sclerotization of punctured veins.**

Method of use
The TheraSorb - Ig omni 5 adsorber is designed for use with plasma only. As plasma passes through the adsorber, light chains, immunoglobulins or immune complexes are specifically bound to the Sepharose-based adsorber matrix by the coupled proteins. The depleted plasma is returned to the patient along with the previously separated blood cells.
For the treatment of one patient two TheraSorb - Ig omni 5 adsorbers (one adsorber pair) are needed. To prevent saturation and to maintain depletion efficacy, the adsorbers are alternatingly loaded and regenerated several times (= cycles). During displacement of plasma with NaCl and vice versa, a mixing of the two fluid phases cannot be avoided and will cause some plasma to be diverted towards the waste. This type of plasma loss increases with the number of loading and regeneration cycles selected for a procedure. Therefore, the number of cycles for a treatment session is limited to not more than 40. Above this limit, the loss of plasma can be higher than the permissible volume for a plasma donation (650/750/850 mL for a donor with 50-60 kg/60-70 kg/>70 kg body weight). The plasma loss should be considered when selecting the plasma loading volume and the number of loading cycles.

With the limit of 40, the number of cycles and thus the duration of the treatment session, is in the responsibility of the attending physician.

The duration of a session of TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorption therapy depends on the baseline concentration of immunoglobulins or free light chains, the patient's plasma volume and the targeted end point concentration of immunoglobulins. To reduce the initial Ig concentration by 60%, 1.5–2.0 plasma volumes of the patient are processed, depending on the start value (20 to 25 cycles per session are common). The frequency of therapy sessions depends on the indication and the objective of the treatment. In order to check the results of the treatment, immunoglobulin or free light chain concentrations in plasma or serum should be measured before and after each TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorption session.

The TheraSorb adsorbers have to be used in combination with the components of the LIFE apheresis platform (provided by Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) as listed below. These components have been tested to safely and efficiently perform an apheresis procedure together with the adsorber. Every LIFE apheresis unit executes the application with unalterable adsorber-specific limits for all parameters.

The use of the adsorber in combination with devices or systems from other manufacturers has not been tested by Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG and their safe and efficient use cannot be guaranteed by Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

In general, for a patient treatment, the specified quality, quantity, timing, and flow rates of the fluids in the extracorporeal fluid path must be observed. To perform a plasma treatment with TheraSorb - Ig omni 5 adsorber, the adsorber must be connected pairwise to an extracorporeal system, which manages priming of the adsorber, blood withdrawal and return, plasma separation and plasma perfusion through one adsorber, while in parallel managing all regeneration steps for the second adsorber as well as final regeneration and preservation within the specifications given below.
In general, it is mandatory to use the formulations of solutions and their minimum application volumes and maximum flow rates specified by Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

General handling instructions
Please follow the instructions in the user manual. Main handling steps are briefly described below. Please note that the LIFE apheresis platform performs steps automatically unless indicated otherwise.
Hygienic measures must be strictly adhered to during set-up, treatment and post treatment proceedings to avoid microbial and viral contamination when connecting the tubing.
At all times, pressure in the adsorber must be above atmospheric pressure but may not exceed 1 bar. The pressure difference between adsorber inlet and adsorber outlet must remain below 700 mbar.

Preparing the apheresis platform
During the preparation phase, the patient should not be connected to the fluid path to prevent accidental ingress of fluids.
- Remove the adsorber from the refrigerator and resuspend the adsorber matrix by vigorous "shaking" of the adsorber at the very start of the preparation. The adsorber should be at room temperature before it is connected to the tubing set to avoid damage when opening the connectors.
- (first treatment) Before the first use, check integrity of the shrink wrapping as a damaged shrink wrapping indicates a potential impairment of the sterile packaging. Thereafter, each TheraSorb - Ig omni 5 adsorber must be clearly marked with the patient's surname, first name, date of birth and the date of first use.
- Click two adsorbers into the adsorber holder.
- (every treatment) Place adsorber holder directly into the mounting bracket of the LIFE device.
- Before connecting the adsorber, the platform is primed (NaCl 0.9% solution) to remove residual air.
- Connect the adsorber in an upright and immobile position to the tubing set. The adsorber inflow is connected with the inflow line connector, and the adsorber outflow is connected with the outflow line connector of the tubing set.
- The tubing set inflow line must contain a deaeration/particle filter (pore size 5 µm) before connecting it to the adsorber inflow.
- A particle filter with a pore size of 5 µm must be present in the plasma return line of the tubing set at all times to prevent the accidental ingress of Sepharose into the patient in case of a defective adsorber retention membrane.
- Make sure the tubing set contains drip chambers in both the blood withdrawal and blood return line as air traps.

Drip chambers and filters are pre-connected to the tubing sets as part of the LIFE apheresis platform.

Each adsorber is flushed with sterile 0.9% NaCl solution (at least 1000 mL before first use and at least 600 mL before subsequent use) at a flow rate of 100 mL/min in order to remove the preservation buffer.
Before beginning a treatment session, make sure that all required solutions are properly connected and that all tubing connections are closed properly to form a leak proof seal. Check all parts of the extracorporeal fluid path for signs of leakage.

Preparing the patient
Please follow the instructions of the user manual provided by the manufacturer of the device.
The LIFE apheresis unit will perform a system integrity test prior to patient connection in the preparation phase of the treatment.

Treatment run
Plasma loading and processing are performed automatically by the LIFE apheresis platform. The main steps are summarized briefly below.
Plasma is directed through the first adsorber (flow rates: 5 to 40 mL/min, plasma loading volume range 100–400 mL). A suitable "standard" plasma loading volume is 275 mL for each cycle with a flow rate of ~ 30 mL/min, however, it is recommended to adapt the loading volume to the patient's decreasing pathogen concentration during the course of a treatment session, in order to prevent saturation of the adsorber (this is achieved by choosing the <automatic treatment mode> on the LIFE apheresis unit) in the early treatment phase. It is also recommended to adapt the blood/plasma flow in such a way that the loading volume is reached shortly after the regeneration of the other adsorber is finished to avoid ineffective overloading. When the first adsorber has processed the specified volume of plasma, the plasma is redirected to the second adsorber for further pathogen depletion.

Regeneration
While the second adsorber processes the plasma, the first adsorber is regenerated as follows:

1. The 100 mL of plasma in the first adsorber are displaced with 100+24 mL NaCl and returned to the patient (flow rate: 60 mL/min). Reducing this displacement volume will increase the loss of plasma to the waste in this phase of the regeneration.

2. The adsorber is rinsed with a further volume of 200 mL 0.9% NaCl solution, which is then directed to the waste (flow rate: 175 mL/min).

3. Bound pathogens are eluted with at least 325 mL PA pro buffer (pH = 1.6). The acidic pH is required to release the pathogens from the ligand matrix. The solution is directed to the waste (flow rate: 140 mL/min).

4. The acidic solution is neutralized in the adsorber with at least 350 mL phosphate-buffered NaCl (PBS; pH = 7.4, 30 mM PO_4) to remove remaining unbound pathogen and restore a physiological pH. The solution is directed to the waste (flow rate: 150 mL/min).

5. Each adsorber is flushed with at least 225 mL of 0.9% NaCl solution to remove excess phosphate (flow rate: 175 mL/min) to the waste. The adsorber is now ready for another plasma loading and processing phase.

6. Loading and regeneration cycles are alternately repeated between the two adsorbers until the patient's plasma volume has been sufficiently processed to achieve the targeted pathogen depletion. The number of loading cycles is limited to not more than 40 cycles.

7. During the displacement of plasma with NaCl and vice versa, a mixing of the two fluid phases cannot be avoided. With a displacement volume of 100+24 mL, as mentioned above, a plasma loss of ~27 mL per cycle can be assumed. The plasma loss per cycle should be considered when determining the number of cycles to keep the plasma loss to clinically safe levels for each patient. Do not choose more than a maximum of 40 cycles for a TheraSorb - Ig omni 5 plasma treatment procedure.

Post treatment processing
After a treatment has been completed or prematurely aborted, the plasma in the adsorber, in the tubing set, and the whole blood is returned to the patient. Each plasma filled adsorber is flushed with a minimum volume of 100 mL 0.9% NaCl solution (flow rate: not more than 60 mL/min) and the plasma is returned to the patient.

- After the reinfusion disconnect the patient from the tubing set.
- If testing for microbial contamination in the adsorber shall be performed, take a sample of sufficient volume from the outlet of the adsorber (samples taken after the final extended regeneration and preservation might result in false negative results due to the growth hindrance of the preservation solution).

Each adsorber is finally eluted with at least 1000 mL PA pro (pH = 1.6), which is directed to the waste (flow rate: 100 mL/min).
Then each adsorber is rinsed with at least 1000 mL of the PBS-Azide preservation buffer, which is directed to the waste (flow rate: 130 mL/min). The last 100 mL of the buffer is retained in the adsorber to ensure preservation.

After disconnecting the adsorbers from the tubing set the outflow and inflow ports of each adsorber are closed using corresponding sterile Luer Lock caps.
- Resuspend the adsorber matrix by vigorous "shaking" of the adsorber before storage.

Storage and shelf life
Until first use the TheraSorb - Ig omni 5 adsorber must be stored in a refrigerator at a temperature of +2 °C to +8 °C (+36 °F to +46 °F). For all subsequent uses the adsorber, positioned in the adsorber holder, is stored upside down in a refrigerator at a temperature of +2 °C to +8 °C (+36 °F to +46 °F). The adsorber may not be used after the use-by date indicated on the label. The adsorber should not be used if it is damaged (e.g. cracks in the housing, leaking connectors) or if microbial contamination is detected.

Re-use
The adsorber is designed for up to 5 treatment sessions for one and the same patient if used as specified.
Insufficient anticoagulation and incorrect regeneration and preservation can cause plasma to precipitate and block the adsorber matrix, causing insufficient pathogen depletion and neutralization of pH after elution. An acidic pH in the adsorber (<pH 6.5) for prolonged periods after neutralization is an indicator of adsorber deterioration. It is recommended to measure the pH in the adsorber efflux after 105 mL of NaCl have passed through the adsorber in the late cycles of the treatment (attention: on LIFE devices, there is no regeneration after the last and second to last cycle, thus the sampling has to be performed in time).

Warranty
The adsorber is supplied sterile. Therefore, the sterility is guaranteed only when the packaging is intact on delivery and until the package seal is broken.
The manufacturer accepts no responsibility for damage, which may arise from attempts, on the part of the user, to alter or repair the product or for application outside of the intended use. The adsorber may only be used by appropriately qualified and trained medical personnel. Users must be qualified on the use of the adsorber by a Miltenyi authorized application specialist prior to first use. Regular re-qualification is recommended. Failure to comply with these instructions for use will void the warranty of the manufacturer. Miltenyi Biotec will not accept any liability for use of the adsorber in combination with apheresis equipment of other manufacturers.

Components LIFE 18™ apheresis platform

LIFE 18 apheresis unit		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	tubing set	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disk separator	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	priming solution	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	priming solution	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	neutralization buffer	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	neutralization buffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elution buffer	REF: 330-000-781

Components LIFE 21® apheresis platform

LIFE 21 apheresis unit		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	tubing set	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	priming solution	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	neutralization buffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elution buffer	REF: 330-000-781

General

Large adsorbers accessories package		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	preservation buffer	REF: 330-000-053
ACD-A solution	anticoagulation solution	REF: 150-000-438

For USA: Investigational Device! Limited by Federal (or United States) Law to Investigational Use or under an FDA approval. **Distributed by: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Visit **www.miltenyibiotec.com/local** to find your nearest Miltenyi Biotec contact.

140-005-044/03 | 2020-06 | 1/1

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

Gebrauchsanweisung – bitte aufmerksam lesen

Deutsch | de

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Zur spezifischen Entfernung von humanen Lambda- und Kappa-Leichtketten, die an IgG- (Unterklassen IgG_1–IgG_4), IgA-, IgM-, oder IgE-Immunglobuline gebunden sind, von Immunkomplexen sowie freien Lambda- und Kappa-Leichtketten aus Humanplasma

Produktbeschreibung
Jeder TheraSorb® - Ig omni 5 Adsorber enthält 45 mL (100 mL) Sepharose™ CL-4B in PBS-Lösung mit 0,01 % Azid und 15 % (v/v) Ethanol suspendiert. Zwei verschiedene rekombinante Proteine, die an die konstanten Regionen humaner lambda und kappa Leichtketten binden, sind kovalent an die Sepharosematrix gebunden. Diese rekombinanten Proteine werden von Saccharomyces cerevisiae produziert.

Das zylinderförmige Gehäuse besteht aus Polycarbonat und verfügt über einen Einlass- und einen Auslassanschluss. Einlass- und Auslassanschluss (Luer Lock-Innenkegel) oben und unten am Gehäuse verfügen jeweils über eine Doppelmembran. Dazwischen befindet sich die Adsorbermatrix, die von den beiden doppelschichtigen Gewebemembranen im Gehäuse zurückgehalten wird.
Der seitliche Anschluss dient rein zu Fertigungszwecken und darf nicht geöffnet werden.

Zweckbestimmung
Der TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber ist zur spezifischen Entfernung lambda und kappa Leichtketten enthaltender Immunglobuline der Klassen IgG (Subklassen IgG_1 – IgG_4), IgA, IgM, IgE und Immunkomplexen sowie freier lambda und kappa Leichtketten aus humanem Plasma im Rahmen von extrakorporalen Immunadsorptionsvefahren bestimmt.

Anwendungsgebiete
Der TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber ist für die Immunadsorptionsbehandlung von Erkrankungen bestimmt, bei denen pathogene Immunglobuline, Lambda- oder Kappa-Leichtketten und Immunkomplexe zum Auftreten bzw. Fortschreiten der Erkrankung beitragen.

Klinische Studien oder Fallserien mit einem moderaten wissenschaftlichen Wert haben für die Verwendung von TheraSorb Ig Adsorbern in Verbindung mit anderen Behandlungsmethoden ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei folgenden Indikationen gezeigt:
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie NYHA II – IV
- AB0-inkompatible Nierentransplantation aus einer Lebendspende
- Erworbene Hämophilie mit einem Inhibitortiter gegen FVIII höher als 5 Bethesda-Einheiten
- Pulmonal-arterielle Hypertonie NYHA II – III
- Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger).

Fallserien mit einem geringen wissenschaftlichen Wert haben für die Verwendung von TheraSorb - Ig Adsorbern ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei folgenden Indikationen gezeigt, sodass sie bei diesen, wenn alle verfügbaren Standardtherapien fehlgeschlagen sind, als Behandlungsoption im Rahmen einer Kombinationstherapie infrage kommen:
- HLA-inkompatible Nierentransplantation
- Antikörpervermittelte Abstoßung nach einer Nierentransplantation
- AB0-inkompatible hämatopoetische Stammzelltransplantation
- AB0-inkompatible Herztransplantation
- Hämolytisch-urämisches Syndrom, E. coli O104:H4-vermittelt
- Myasthenia gravis/myasthenische Krise
- NMDA-vermittelte Enzephalitis
- Multiple Sklerose, akuter steroidrefraktärer Schub
- Fokal segmentale Glomerulosklerose, rekurrente und idiopathische Form
- Antiglomeruläre Basalmembran-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)
- Schwerer systemischer Lupus erythematodes
- Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft
- Autoimmune bullöse Hauterkrankung
- Schwere atopische Dermatitis

Ein indirekter klinischer Nutzen kann durch die Entfernung neutralisierender anti-AAV-Antikörper für eine nachfolgende AAV-Gentherapie erreicht werden. Die initiale anti-AAV-Titerhöhe vor der Immunadsorption sollte in der Regel nicht mehr als das 10-fache des für die AAV-Therapie akzeptablen Grenztiters betragen.

Patientenzielgruppen
Die Behandlung ist im Allgemeinen für erwachsene Patienten über 18 Jahren angezeigt.
Für die Behandlung von Kindern im Alter zwischen 7 Monaten und 18 Jahren liegen nur mittlere Erfahrungswerte vor. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg ist besondere Aufmerksamkeit in Hinblick auf extrakorporales Volumen und Verabreichung von ACD-A erforderlich.
Es wurde in einigen Fällen von Immunadsorption während der Schwangerschaft berichtet. Die Gesamterfahrung in diesem Setting ist allerdings weiterhin begrenzt. Behandlungen sollten daher erst nach sorgfältiger Abwägung der Indikation mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Vorgesehene Anwender
Der TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber ist ausschließlich für die Verwendung durch Fachkräfte bestimmt. Anwender müssen vor dem Ersteinsatz von einem autorisierten Anwendungsberater der Firma Miltenyi im Gebrauch des Adsorbers unterwiesen und qualifiziert worden sein. Eine regelmäßige Requalifizierung wird empfohlen.

Gegenanzeigen
- Gesundheitszustände, die eine vorübergehende Volumenänderung verbieten, oder ein Verlust von Plasmabestandteilen außer Lambda- und Kappa-Leichtketten, IgG, IgA, IgM, IgE und Immunkomplexen (z. B. Serumalbumin, Elektrolyte), der einem Plasmaverlust von etwa 23% je 2-fach prozessiertem Plasmavolumen des Patienten entspricht.
- Indikationen, die eine Antikoagulation mit Heparin- und/oder ACD-A-Lösungen verbieten
- Hyperkoagulabilität
- Generalisierte virale, bakterielle und/oder mykotische Infektionen
- Schwere Immundefekte (z. B. AIDS)
- Verdacht auf Allergie gegen Immunglobuline von Kameliden oder Agarose.

Neben- und Wechselwirkungen
- Schwindel, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, periphere Parästhesien, Herzrhythmusstörungen, Komplementaktivierung, Hypotonie, anhaltende Blutungen oder posttherapeutische Hämatome, Bradykardie, allergische Haut- oder Schleimhautreaktionen, Ödeme, Übelkeit/Erbrechen, Punktionsprobleme, Thrombophlebitis, symptomatische Hypokalzämie, Muskelkrämpfe, Fieber mit Schüttelfrost sowie Hämolyse wurden bei allen extrakorporalen Therapien beschrieben.
- Im Rahmen der Therapie kommt es zu einem geringeren, unspezifischen Verlust von Plasmaprotein oder Elektrolyten. Dieser wird durch Plasma verursacht, das jedes Mal, wenn ein Adsorber regeneriert wird, im Abfall verloren geht. Der Verlust von Plasmabestandteilen entspricht einem Plasmaverlust von etwa 23% je 2-fach behandeltem Plasmavolumen. Es wird daher empfohlen, die Blutchemie vor und nach der Therapiesitzung zu überwachen.
- In einigen pädiatrischen Anwendungsfällen wurde eine Anämie mit Transfusionsbedarf nach wiederholten Behandlungen beobachtet.
- Die Aktivierung und Eliminierung von Thrombozyten ist aufgrund der verwendeten Plasmaseparationsmethode möglich. Nach der 2-fachen Behandlung des Plasmavolumens des Patienten wurde eine Reduzierung der Thrombozytenzahl von ca. 17,5 % beobachtet. Aus diesem Grund werden Blutkontrolluntersuchungen vor und nach der Therapie empfohlen.
- Allergische Reaktionen (z. B. Haut- oder Schleimhautreaktionen, Pruritus (Juckreiz), Hautrötung, Nesselsucht, Rückenschmerzen, Asthma, Angioödem) können nicht ausgeschlossen werden.
- Wenn Heparin als alleiniges Antikoagulans verwendet wird, können Heparin-induzierte Thrombozytopenie und Hämolyse auftreten.
- Bei Patienten mit fortschreitender Herzerkrankung können extrakorporale Therapien aufgrund des für die Therapie erforderlichen extrakorporalen Volumens zu einer Verstärkung der Angina Pectoris führen.
- Eine metabolische Azidose oder Juckreiz ist bei unzureichender Neutralisierung der Adsorber nicht auszuschließen. Bei Verwendung von Citrat als Antikoagulans kann ein Anstieg des pH-Werts des Blutes innerhalb des normalen Rahmens oder eine metabolische Alkalose auftreten. Bei einer Störung des hepatischen Citratstoffwechsels kann die Verwendung von Citrat als Antikoagulans zu einer metabolischen Azidose führen.
- Bei der Behandlung von Patienten unter ACE-Hemmern kann es zu verstärktem Blutdruckabfall kommen.
- Dem Patienten verabreichte humanisierte Antikörpertherapeutika (Biologika) werden aufgrund des Prinzips der Ig-Apherese ebenfalls in gewissem Umfang entfernt. Nichtmenschliche Antikörpermedikationen (z. B. Kaninchen-ATG) werden möglicherweise nicht von TheraSorb - Ig omni 5 Adsorbern gebunden.
- Wechselwirkungen mit Medikamenten, die nicht auf Antikörpern oder Teilen davon basieren, wurden bislang nicht beobachtet, können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.
- Erhöhte Infektionsrate
- Bei Patienten mit zentralem Venenzugang wurden Fälle von Katheter-assoziierten Thrombosen beschrieben.
- Trotz der Verwendung von Partikelfiltern in der Plasmarückgabeleitung der LIFE Apherese-Plattform kann das Eindringen von Partikeln mit einem Durchmesser von unter 5 µm in den Patienten nicht ausgeschlossen werden. Fälle klinischer Probleme aufgrund einer Partikelaufnahme wurden in Verbindung mit der TheraSorb Apherese weder berichtet noch vermutet.

In Einzelfällen wurde von folgenden unerwünschten Ereignissen berichtet:
- Periorale und akrale Parästhesien
- Dysgeusie
- Senkung des Serumalbumins
- Pneumonie, vorübergehende Aufmerksamkeitsstörungen
- Es wurden kurzfristige Veränderungen bei Elektrolyt-, Kreatinin-, Hämoglobin-, Fibrinogenspiegeln oder Leberfunktionstests festgestellt. Bestandteile des Immunsystems können ebenfalls vorübergehend betroffen sein, mit erhöhten Leukozytenkonzentrationen sowie Aktivierung des Komplementsystems.
- Abdominalschmerzen

Alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorkommnisse sind der Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – unter Verwendung der angegebenen Kontaktinformation – und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates anzuzeigen, in dem der Anwender des Produktes niedergelassen ist und in dem der Patient behandelt wurde.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Allgemein
- **Der Adsorber darf nur für den gleichen Patienten wiederverwendet werden. Andernfalls besteht die Gefahr von Kreuzkontaminationen und nachfolgenden Infektionen.**
- **Bei Handhabung des Adsorbers, wie etwa bei seinem Anschließen an den extrakorporalen Flüssigkeitsweg, ist zwingend auf angemessene Hygienemaßnahmen zu achten, um mikrobielle und virale Verunreinigungen zu vermeiden.**
- **Der Adsorber darf nicht verwendet werden, wenn der Adsorber oder die Schrumpffolie Schäden aufweist (z. B. Gehäuse gebrochen, Anschlüsse undicht), eine mikrobielle Kontamination festgestellt wurde oder eine virale Kontamination als möglich erachtet wird.**
- **Es dürfen keine Blutzellen oder Blutzellbestandteile in den Adsorber gelangen. Um Gerinnung im Schlauchsystem und dem Adsorber zu verhindern, darf die Antikoagulation und Flüssigkeitszirkulation im Gerät nicht für längere Zeit unterbrochen werden.**
- **Alle Gegenstände, die mit Blut oder Plasma Kontakt hatten, sind entsprechend den Standardvorschriften des Krankenhauses bzw. der Einrichtung sowie der nationalen Gesetzgebung als infektiöser Abfall zu handhaben und zu entsorgen.**
- **TheraSorb - PBS-Azide ist giftig und kann bei versehentlicher Infusion akute klinische Symptome hervorrufen. Der Konservierungspuffer muss bei der Vorbereitung mithilfe des unten angegebenen Spülvolumens vollständig aus dem Adsorber ausgespült werden.**
- **Aus Sicherheitsgründen sollte der PBS-Azide Konservierungspuffer erst nach Ende der Behandlungssitzung, wenn der Patient bereits vom extrakorporalen Flüssigkeitsweg abgetrennt wurde, in den Behandlungsraum gebracht werden.**

Patientenbezogen
- **Bei Festlegung des Antikoagulationsplans für den Patienten sind eventuell bestehende Langzeit-Antikoagulationstherapien bzw. Gerinnungsstörungen zu berücksichtigen. Wenn ACD-A (Acid-Citrat-Dextrose A) oder andere Kalzium-Komplexbildner als Antikoagulans eingesetzt werden, ist es wichtig, den Spiegel des freien (ionisierten) Kalziums beim Patienten eng zu überwachen und einer möglicherweise eintretenden Hypokalzämie durch orale oder intravenöse Kalziumgabe entgegenzuwirken.**
- **Es wird zur sorgfältigen Kreislaufüberwachung geraten.**
- **Bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen (oder vermuteter Prädisposition) darf die Antikoagulation mit ACD-A nur nach sorgfältiger ärztlicher Abwägung erfolgen.**
- **Bei Patienten mit positiver Hepatitis-Serologie darf die Ig-Immunadsorption nur nach intensivster Abwägung der Indikation erfolgen, da eine Reaktivierung der Krankheit möglich ist.**
- **Zum Einsatz von TheraSorb - Ig omni 5 in der Stillzeit liegen derzeit keine Informationen vor. In solchen Fällen sollte die Therapie mit TheraSorb - Ig omni 5 nur nach gründlicher ärztlicher Abwägung erfolgen.**
- **Bei der Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen ist insbesondere das für die Therapie erforderliche extrakorporale Blutvolumen zu berücksichtigen. In diesem Fall sollte der Hersteller kontaktiert werden.**
- **Bei vermuteter Allergie gegen Immunglobuline von Kameliden oder Agarose ist mit besonderer Vorsicht vorzugehen.**
- **Der Patientenzugang ist sorgfältig zu überwachen, um eine Entzündung und Sklerosierung der punktierten Venen zu vermeiden.**

Verwendung
Der TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber ist nur für die Verwendung mit Plasma bestimmt. Wenn das Plasma den Adsorber durchläuft, werden Leichtketten, Immunglobuline bzw. Immunkomplexe von den gekoppelten Proteinen spezifisch an die Sepharose-basierte Adsorbermatrix gebunden. Das depletierte Plasma wird zusammen mit den zuvor abgeschiedenen Blutkörperchen dem Patienten zurückgegeben.
Für die Behandlung eines Patienten werden zwei TheraSorb - Igomni 5 Adsorber (ein Adsorber-Paar) benötigt. Um ihrer Sättigung vorzubeugen und die Depletionsleistung zu bewahren, werden diese immer im Wechsel beladen und regeneriert (= Zyklen). Bei der Verdrängung des Plasmas mit NaCl und umgekehrt lässt sich ein Vermischen der beiden Flüssigkeitsphasen nicht vermeiden. Dies führt dazu, dass ein Teil des Plasmas als Abfall abgeleitet wird. Diese Art von Plasmaverlust steigt mit der Anzahl von Beladungs- und Regenerationszyklen, die für das Verfahren gewählt werden. Die Anzahl an Zyklen pro Therapiesitzung ist daher auf maximal 40 beschränkt. Oberhalb dieses Grenzwerts kann der Plasmaverlust das zulässige Volumen für eine Plasmaspende (650/750/850 mL für Spender mit einem Körpergewicht von 50–60 kg/60–70 kg/>70 kg) übersteigen. Der Plasmaverlust ist bei der Auswahl des Plasmabeladungsvolumens und der Zahl der Beladungszyklen zu berücksichtigen.

Unter Einhaltung des Grenzwerts von 40 Zyklen ist die Zyklenanzahl und damit die Dauer der Behandlungssitzung vom behandelnden Arzt festzulegen.

Generell ist die Dauer einer Immunadsorptionstherapie-Sitzung mit dem TheraSorb - Ig omni 5 von der Ausgangskonzentration der Immunglobuline bzw. freien Leichtketten, dem Plasmavolumen des Patienten und der angestrebten Immunglobulin-Endkonzentration abhängig. Um die anfängliche Ig-Konzentration um 60% zu verringern, wird je nach Ausgangswert das 1,5- bis 2,0-fache Plasmavolumen des Patienten (in üblicherweise 20 bis 25 Zyklen pro Sitzung) verarbeitet. Die Häufigkeit der Therapiesitzungen wird von der Indikation und dem Behandlungsziel bestimmt. Um den Behandlungserfolg zu kontrollieren, sollte die Konzentration der Immunglobuline bzw. freien Leichtketten im Plasma bzw. Serum vor und nach jeder Immunadsorptionssitzung mit dem TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber gemessen werden.

Die TheraSorb Adsorber sind in Kombination mit den unten aufgeführten Bestandteilen der LIFE Apherese-Plattform (Hersteller: Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) zu verwenden. Diese wurden auf sichere und wirksame Durchführung einer Apheresebehandlung zusammen mit dem Adsorber getestet. Alle LIFE Apherese-Einheiten führen die Anwendung mit unveränderbaren, adsorberspezifischen Grenzwerten für alle Parameter aus.

Die Verwendung des Adsorbers in Kombination mit Geräten oder Systemen anderer Hersteller wurde von Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG nicht getestet, sodass seine Sicherheit und Wirksamkeit in diesem Fall nicht von Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG garantiert werden kann.

Generell gilt, dass bei der Behandlung von Patienten die spezifizierte Qualität, Mengen, Zeiten und Flussraten der Flüssigkeiten im extrakorporalen Flüssigkeitsweg einzuhalten sind. Um eine Plasmabehandlung mit dem TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber durchzuführen, muss dieser paarweise an ein extrakorporales System angeschlossen werden, welches das Vorspülen der Adsorber, die Blutentnahme und -rückgabe, die Plasmaseparation und Plasmaperfusion durch einen der Adsorber, zeitgleich alle Schritte zur Regeneration des zweiten Adsorbers, sowie die abschließende Regeneration und Konservierung der Adsorber gemäß den unten aufgeführten Spezifikationen steuern kann.
Die von Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG spezifizierten Lösungsformulierungen, ihre Mindest-Anwendungsvolumen und maximalen Flussraten sind zwingend einzuhalten.

Allgemeine Handhabungshinweise
Beachten Sie die Anleitungen im Benutzerhandbuch. Die wichtigsten Handhabungsschritte sind nachstehend kurz erläutert. Soweit nicht anders angegeben, führt die LIFE Apherese-Plattform die Schritte selbstätig aus.
Um bei Anschluss an das Schlauchset eine mikrobielle oder virale Verunreinigung zu vermeiden, sind bei der Vorbereitung, während der Behandlung und danach strenge Hygienemaßnahmen zu beachten.
Der Druck im Adsorber muss zu jedem Zeitpunkt über Atmosphärendruck liegen, darf jedoch nicht mehr als 1 bar betragen. Die Druckdifferenz zwischen Ein- und Auslass des Adsorbers darf nicht mehr als 700 mbar betragen.

Vorbereiten der Apherese-Plattform
Während der Vorbereitungsphase darf der Patient nicht an den Flüssigkeitsweg angeschlossen sein, um keine ungewollte Einleitung von Flüssigkeiten zu riskieren.
- Nehmen Sie den Adsorber aus der Kühlung und resuspendieren Sie die Adsorbermatrix durch kräftiges Schütteln gleich zu Beginn der Vorbereitungen. Der Adsorber muss vor Anschluss an das Schlauchset Zimmertemperatur aufweisen, da er sonst bei Öffnen der Anschlüsse Schaden nehmen kann.
- (Erstbehandlung) Prüfen Sie vor der ersten Verwendung die Schrumpffolie auf Schäden, da eine beschädigte Schrumpffolie eine mögliche Beeinträchtigung der Sterilverpackung anzeigt. Anschließend sind die einzelnen TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber deutlich mit dem Nachnamen, Vornamen und Geburtsdatum des Patienten sowie dem Datum des erstmaligen Gebrauchs zu beschriften.
- Klicken Sie zwei Adsorber in die Adsorberhalterung ein.
- Bei jeder Behandlung: Setzen Sie die Adsorberhalterung direkt in die Halterung an der LIFE Apherese-Einheit ein.
- Die Plattform wird vor Anschließen des Adsorbers mit 0,9% NaCl-Lösung vorgespült, um die eingeschlossene Luft zu verdrängen.
- Schließen Sie den Adsorber aufrecht und so, dass er nicht verrutschen kann, an das Schlauchset an. Der Adsorber-Einlass wird mit der Einlassleitung, der Adsorber-Auslass mit der Auslassleitung des Schlauchsets verbunden.
- Bevor der Anschluss erfolgt, muss in der Einlassleitung des Schlauchsets ein Entlüftungs-/Partikelfilter (Porengröße 5 µm) eingesetzt sein.
- In der Plasmarückgabeleitung des Schlauchsets muss zu jedem Zeitpunkt ein Partikelfilter (Porengröße 5 µm) vorhanden sein, der ein ungewolltes Einleiten von Sepharose in den Patienten verhindert, falls die Rückhaltemembran im Adsorber einmal defekt sein sollte.
- Stellen Sie sicher, dass sowohl in der Blutentnahme- als auch Blutrückgabeleitung des Schlauchsets eine Tropfkammer zur Entlüftung vorhanden ist.

Tropfkammern und Filter sind bei den Schlauchsets, die zur LIFE Apherese-Plattform gehören, bereits vorangeschlossen.

Jeder Adsorber wird mit steriler 0,9% NaCl-Lösung (mind. 1.000 mL vor der ersten und mind. 600 mL vor jeder weiteren Verwendung; Flussrate 100 mL/min) gespült, um den Konservierungspuffer auszuspülen.
Stellen Sie vor Beginn der Behandlungssitzung sicher, dass alle benötigten Lösungen richtig angeschlossen und alle Schlauchanschlüsse richtig geschlossen und dicht sind. Kontrollieren Sie alle Teile des extrakorporalen Flüssigkeitsweges auf eventuelle Undichtigkeit.

Vorbereiten des Patienten
Folgen Sie den Anleitungen im Benutzerhandbuch des Geräteherstellers.
Die LIFE Apherese-Einheit führt im Rahmen der Behandlungsvorbereitung einen Integritätstest des Systems durch, bevor der Anschluss des Patienten erfolgt.

Durchführen der Behandlung
Die Plasmabeladung und -verarbeitung wird von der LIFE Apherese-Plattform automatisch durchgeführt. Die wichtigsten Schritte sind nachstehend kurz zusammengefasst.
Das Plasma wird durch den ersten Adsorber geleitet (Flussrate: 5–40 mL/min, Volumenbereich der Plasmabeladung: 100–400 mL). Ein geeignetes „Standard"-Plasmabeladungsvolumen sind 275 mL in jedem Zyklus bei einer Flussrate von ca. 30 mL/min, wobei das Beladungsvolumen an die im Laufe der Behandlungssitzung abnehmende Pathogenkonzentration des Patienten angepasst werden sollte, um der Sättigung des Adsorbers früh in der Behandlungssitzung vorzubeugen (bei der LIFE Apherese-Einheit wird dies durch Wahl des <automatischen Behandlungsmodus> erreicht). Zusätzlich sollte der Blut-/Plasmafluss so angepasst werden, dass das Beladungsvolumen kurz nach erfolgter Regeneration des zweiten Adsorbers erreicht wird, um einer ineffizienten Überladung vorzubeugen. Sobald der erste Adsorber das spezifizierte Plasmavolumen verarbeitet hat, wird das Plasma zur weiteren Pathogen-Depletion dem zweiten Adsorber zugeleitet.

Regeneration
Während der zweite Adsorber das Plasma verarbeitet, wird der erste Adsorber wie folgt regeneriert:

1. Die 100 mL Plasma im ersten Adsorber werden durch 100+24 mL NaCl verdrängt und zurück zum Patienten geleitet (Flussrate: 60 mL/min). Durch eine Reduzierung dieses Verdrängungsvolumens erhöht sich in dieser Regenerationsphase der Plasmaverlust in den Abfall.

2. Der Adsorber wird mit nochmals 200 mL 0,9% NaCl-Lösung gespült, die dem Abfall zugeführt werden (Flussrate: 175 mL/min).

3. Die gebundenen Pathogene werden mit mindestens 325 mL PA pro Puffer (pH = 1.6) eluiert. Der saure pH-Wert ist notwendig, um die Pathogene aus der Ligandmatrix zu lösen. Die Lösung wird dem Abfall zugeführt (Flussrate: 140 mL/min).

4. Die saure Lösung im Adsorber wird mit mindestens 350 mL phosphatgepuffertem NaCl (PBS; pH = 7,4; 30 mM PO_4) neutralisiert, um die restlichen ungebundenen Pathogene zu entfernen und wieder einen physiologischen pH-Wert herzustellen. Die Lösung wird dem Abfall zugeführt (Flussrate: 150 mL/min).

5. Jeder Adsorber wird mit mindestens 225 mL 0,9% NaCl-Lösung gespült, um überschüssiges Phosphat zu entfernen und dem Abfall zuzuführen (Flussrate: 175 mL/min). Damit ist der Adsorber für die nächste Plasmabeladungs- und Verarbeitungsphase bereit.

6. Die beiden Adsorber wechseln sich im Beladungs- und Regenerationszyklus ab, bis das Plasmavolumen des Patienten ausreichend verarbeitet und die angestrebte Pathogen-Depletion erreicht wurde. Die Anzahl an Beladungszyklen ist auf maximal 40 Zyklen beschränkt.

7. Bei der Verdrängung des Plasmas mit NaCl und umgekehrt lässt sich ein Vermischen der beiden Flüssigkeitsphasen nicht vermeiden. Beim oben genannten Verdrängungsvolumen von 100+24 mL ist von ~27 mL Plasmaverlust pro Zyklus auszugehen. Dieser Plasmaverlust pro Zyklus muss bei der Festlegung der Zyklenanzahl bedacht werden, um den Gesamt-Plasmaverlust auf ein für den Patienten sicheres Niveau zu begrenzen. Wählen Sie für eine Behandlungssitzung mit dem TheraSorb - Ig omni 5 nicht mehr als max. 40 Zyklen.

Behandlungsabschluss
Nach Ende oder vorzeitigem Abbruch der Behandlungssitzung werden das Plasma aus dem Adsorber und dem Schlauchset sowie das Vollblut dem Patienten zurückgegeben. Jeder mit Plasma gefüllte Adsorber wird mit mindestens 100 mL 0,9% NaCl-Lösung (Flussrate: max. 60 mL/min) gespült und das Plasma dem Patienten zurückgegeben.

- Trennen Sie den Patienten nach der Reinfusion vom Schlauchset ab.
- Wenn der Adsorber auf mikrobielle Verunreinigung untersucht werden soll, muss eine ausreichend große Probe über den Auslass des Adsorbers entnommen werden (Proben, die erst nach der abschließenden intensiven Regeneration und Konservierung entnommen werden, können aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung der Konservierungslösung zu falsch negativen Ergebnissen führen).

Jeder Adsorber wird abschließend mit mindestens 1000 mL PA pro (pH = 1,6) eluiert, das dem Abfall zugeführt wird (Flussrate: 100 mL/min).
Anschließend wird jeder Adsorber mit mindestens 1000 mL PBS-Azid Konservierungspuffer gespült, der ebenfalls dem Abfall zugeführt wird (Flussrate: 130 mL/min). Die letzten 100 mL des Puffers verbleiben zur Konservierung im Adsorber.

Nach Abtrennen der Adsorber vom Schlauchset werden ihre Ein- und Auslassanschlüsse mit entsprechenden sterilen Luer Lock-Kappen verschlossen.
- Resuspendieren Sie die Adsorbermatrix vor dem Lagern durch kräftiges Schütteln des Adsorbers.

Lagerung und Haltbarkeit
Der TheraSorb - Ig omni 5 Adsorber muss bis zur ersten Verwendung bei +2 °C bis +8 °C (+36 °F bis +46 °F) im Kühlschrank gelagert werden. Für alle weiteren Verwendungen wird der Adsorber in der Adsorberhalterung eingesetzt kopfüber bei +2 °C bis +8 °C (+36 °F bis +46 °F) im Kühlschrank gelagert. Den Adsorber nicht nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum verwenden. Der Adsorber darf nicht verwendet werden, wenn er Schäden aufweist (z. B. Gehäuse gebrochen, Anschlüsse undicht) oder mikrobiell verunreinigt ist.

Wiederverwendung
Der Adsorber kann bei bestimmungsgemäßem Gebrauch für bis zu 5 Behandlungssitzungen des gleichen Patienten verwendet werden.
Bei zu geringer Antikoagulation und fehlerhafter Regeneration und Konservierung kann Plasma ausfallen und die Adsorbermatrix verstopfen, wodurch es zu ungenügender Pathogen-Depletion und pH-Neutralisation nach Elution kommt. Ein saurer pH-Wert (<6,5) im Adsorber über einen längeren Zeitraum nach Neutralisation weist auf Verderb des Adsorbers hin. Wir empfehlen, den pH-Wert im Adsorberausfluss in den späteren Behandlungszyklen zu messen, wenn 105 mL NaCl durch den Adsorber gelaufen sind (Achtung: Bei den LIFE Geräten erfolgt nach dem vorletzten und letzten Zyklus keine Regeneration, weshalb die Probenahme rechtzeitig geschehen muss).

Gewährleistung
Der Adsorber wird in Sterilverpackung geliefert. Dementsprechend ist seine Sterilität nur gewährleistet, wenn die Verpackung bei Lieferung und bis zum Öffnen des Verpackungssiegels unversehrt ist.
Der Hersteller haftet nicht für Schäden, die auf Versuche des Anwenders, das Produkt zu modifizieren oder zu reparieren, oder auf nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch zurückgehen. Der Adsorber darf nur von hinlänglich qualifiziertem und geschultem medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Anwender müssen vor dem Ersteinsatz von einem autorisierten Anwendungsberater der Firma Miltenyi im Gebrauch des Adsorbers unterwiesen und qualifiziert worden sein. Eine regelmäßige Requalifizierung wird empfohlen.
Bei Missachtung der vorliegenden Anwendungshinweise erlischt die Herstellergewährleistung.
Miltenyi Biotec übernimmt keinerlei Haftung bei Verwendung des Adsorbers in Kombination mit Apherese-Geräten anderer Hersteller.

Bestandteile der LIFE 18™ Apherese-Plattform

LIFE 18 Apherese-Einheit		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	Schlauchset	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	Disk Separator	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	Spüllösung	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	Spüllösung	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	Neutralisationspuffer	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	Neutralisationspuffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	Elutionspuffer	REF: 330-000-781

Bestandteile der LIFE 21® Apherese-Plattform

LIFE 21 Apherese-Einheit		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	Schlauchset	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	Spüllösung	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	Neutralisationspuffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	Elutionspuffer	REF: 330-000-781

Allgemein

Zubehörpaket für große Adsorber		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	Konservierungspuffer	REF: 330-000-053
ACD-A Lösung	Antikoagulationslösung	REF: 150-000-438

Hinweis für die USA: Prüfprodukt! Durch US-Bundesrecht für die Verwendung in der Forschung oder während FDA-Zulassung beschränkt. **Vertrieb durch: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Den Kontakt für Ihr Land finden Sie unter **www.miltenyibiotec.com/local**.

140-005-044/03 | 2020-06 | 2/1

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Per la specifica rimozione di immunoglobuline IgG (sottoclassi IgG_1-IgG_4), IgA, IgM, IgE contenenti catene leggere umane kappa e lambda, immunocomplessi nonché catene leggere libere lambda e kappa da plasma umano

Descrizione del prodotto
Ciascun adsorbitore TheraSorb® - Ig omni 5 contiene 100 mL di Sepharose™ CL-4B sospeso in soluzione di PBS con 0,01% di azoturo e 15% (v/v) di etanolo. Due diverse proteine ricombinanti, che si legano alle regioni costanti di catene leggere umane di lambda e kappa, sono accoppiate covalentemente alla matrice di Sepharose. Le proteine ricombinanti sono prodotte da Saccharomyces cerevisiae.

Il contenitore cilindrico è in policarbonato ed è dotato di un connettore per il flusso in entrata e il flusso in uscita. I connettori per il flusso in entrata e in uscita (Luer Lock femmina) sulla parte superiore e inferiore del contenitore sono forniti ciascuno di una doppia membrana. La matrice dell'adsorbitore è trattenuta nel corpo cilindrico tra le membrane tissutali a doppio strato in cima e sul lato inferiore.
L'ingresso laterale o utilizzata esclusivamente a fini produttivi. È vietato aprire questo ingresso.

Destinazione d'uso
L'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 è progettato per la specifica rimozione di immunoglobuline IgG (sottoclassi IgG_1-IgG_4), IgA, IgM, IgE contenenti catene leggere umane kappa e lambda, immunocomplessi nonchè catene leggere kappa e lambda libere, da plasma umano in procedure di immunoadsorbimento extracorporeo.

Ambiti di applicazione
L'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 è destinato al trattamento di immunoadsorbimento per le malattie in cui le immunoglobuline patogene, le catene leggere lambda e kappa e gli immunocomplessi contribuiscono alla comparsa o allo sviluppo di una malattia.

Un rapporto rischi/benefici positivo è stato mostrato da studi clinici o serie di casi con valore scientifico modesto per l'uso degli adsorbitori TheraSorb - Ig abbinati ad altri metodi di trattamento nelle seguenti indicazioni:
- cardiomiopatia dilatativa idiopatica NYHA II – IV;
- trapianto renale da donatore vivente AB0 incompatibile;
- emofilia acquisita con titolo dell'inibitore del fattore VIII di più di 5 unità Bethesda;
- ipertensione arteriosa polmonare NYHA II – III;
- tromboangioite obliterante (malattia di Buerger).

Un rapporto rischi/benefici positivo è stato mostrato da studi clinici con valore scientifico basso per l'uso degli adsorbitori TheraSorb Ig. Pertanto, essi possono essere utilizzati come opzione di trattamento, in genere all'interno di terapie combinate, se tutte le terapie standard disponibili non hanno avuto buon esito nelle seguenti indicazioni:
- trapianto renale HLA incompatibile;
- rigetto anticorpo-mediato in seguito a trapianto renale;
- trapianto di cellule staminali ematopoietiche AB0 incompatibile;
- trapianto di cuore AB0 incompatibile;
- sindrome emolitico-uremica, E. coli O104:H4 mediato;
- miastenia gravis/crisi miastenica;
- encefalite anti NMDA;
- sclerosi multipla, colite acuta refrattaria agli steroidi;
- glomerulosclerosi focale segmentaria, in forma ricorrente e idiopatica;
- malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (sindrome di Goodpasture);
- lupus eritematoso sistemico grave;
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi in gravidanza;
- patologia autoimmune del pemfigoide bolloso;
- dermatite atopica grave.

Un beneficio clinico indiretto può essere ottenuto con la rimozione di anticorpi neutralizzanti anti-AAV per consentire una terapia genica successiva, basata su AAV. Il titolo iniziale anti-AAV prima dell'immunoadsorbimento non deve in genere essere superiore a 10 volte il titolo soglia accettabile per la terapia con AAV.

Gruppi target di pazienti
In generale, il trattamento è indicato in pazienti adulti di età superiore ai 18 anni.
Esistono esperienze modeste sul trattamento di pazienti di età compresa tra 7 mesi e 18 anni. In bambini con un peso corporeo inferiore a 15 kg, si deve prestare particolare attenzione al volume extracorporeo e all'applicazione di ACD-A.
Sono stati riportati alcuni casi di immunoadsorbimento in gravidanza, ma l'esperienza globale in questo contesto è molto ristretta. Pertanto, i trattamenti devono essere condotti con particolare cautela, dopo un'attenta valutazione dell'indicazione.

Operatori previsti
L'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 deve essere utilizzato soltanto da operatori professionisti. Gli operatori devono essere qualificati sull'uso dell'adsorbitore nell'applicazione prima del primo uso da un esperto autorizzato Miltenyi. Si raccomanda una riqualificazione periodica.

Controindicazioni
- Condizioni cliniche che impediscono variazioni di volume transitorie o perdita di costituenti plasmatici diversi da catene leggere libere kappa e lambda, IgG, IgA, IgM, IgE e immunocomplessi (per esempio albumina sierica, elettroliti), equivalente a una perdita di plasma pari a circa il 23% per ciascun volume plasmatico del paziente trattato 2 volte.
- Indicazioni che impediscono l'anticoagulazione utilizzando eparina e/o soluzioni ACD-A.
- Ipercoagulabilità.
- Infezioni virali, batteriche e/o micotiche generiche
- Deficienze immunitarie gravi (per es. AIDS)
- Sospette allergie a immunoglobuline di origine camelide o agarosio.

Effetti collaterali e interazioni
- Vertigini, cefalea, calo della pressione arteriosa, parestesia periferica, aritmie cardiache, attivazione del complemento, ipotensione, sanguinamento prolungato o ematoma successivo al trattamento, bradicardia, reazione allergica di pelle o mucose, edema, nausea/vomito, problemi legati alla puntura, tromboflebite, ipocalcemia sintomatica, crampi muscolari, febbre con tremori ed emolisi sono stati riscontrati per tutte le terapie extracorporee.
- Durante la terapia, si verifica una perdita minore e aspecifica di proteine plasmatiche o elettroliti. Ciò dipende dal plasma, che viene perso ogni qualvolta un adsorbitore viene rigenerato. La perdita dei costituenti del plasma equivale a una perdita plasmatica di circa il 5% per volumi plasmatici trattati 2 volte. Pertanto, si raccomanda di effettuare un'analisi chimica del sangue prima e dopo una sessione di terapia.
- In alcuni casi di applicazioni pediatriche è stata osservata anemia dopo ripetuti trattamenti che richiedono una trasfusione.
- L'attivazione e l'eliminazione di trombociti sono possibili grazie al metodo utilizzato nella terapia per la separazione del plasma. Una riduzione della conta piastrinica del 17,5% circa è stata osservata dopo aver trattato 2 volte il volume plasmatico dei pazienti. Si raccomanda pertanto di effettuare le analisi del sangue prima e dopo la terapia.
- Non si possono escludere reazioni allergiche (per es. reazione della pelle o delle mucose, prurito, rossore, orticaria, dolore alla schiena, asma, edema di Quincke).
- Trombocitopenia indotta da eparina ed emolisi possono verificarsi quando l'eparina viene utilizzata unicamente come anticoagulante.
- Per i pazienti con cardiopatie progressive, le terapie extracorporee possono portared a un aumento dell'angina pectoris dovuto al volume ematico extracorporeo necessario per la terapia.
- Non si può escludere un'acidosi metabolica o prurito quando gli adsorbitori non sono sufficientemente neutralizzati. Un aumento del pH nel sangue entro i valori normali o alcalosi metabolica possono verificarsi con l'uso di citrato come anticoagulante. Se il metabolismo epatico del citrato viene compromesso, l'uso del citrato come anticoagulante può sfociare in acidosi metabolica.
- Può verificarsi un calo sensibile della pressione arteriosa nei pazienti trattati con ACE-inibitori.
- Le terapie a base di anticorpi umanizzati (biofarmaci) somministrate al paziente saranno rimosse in una certa misura sempre sulla base del principio dell'aferesi Ig. Le terapie a base di anticorpi non umani (per es. ATG di coniglio) non possono essere legate ad adsorbitori TheraSorb - Ig omni 5.
- Finora non sono state osservate interazioni con farmaci che non sono a base di anticorpi o parte di essi; tuttavia, esse non possono essere escluse completamente.
- Aumentata frequenza di infezioni.
- In pazienti con accesso venoso centrale, sono stati descritti casi di trombosi da catetere.
- Nonostante l'uso di filtri di particelle nella linea di ritorno del plasma della piattaforma per aferesi LIFE, non è possibile escludere l'ingresso nel paziente di particelle di diametro inferiore a 5 µm. Non sono mai stati descritti o sospettati casi di problemi clinici dovuti all'ingresso di particelle nell'aferesi TheraSorb.

Sono stati descritti singoli casi con i seguenti eventi avversi:
- parestesia periorale e periferica;
- disgeusia;
- diminuzione di albumina sierica;
- polmonite, disturbo temporaneo dell'attenzione;
- sono state riscontrate variazioni a breve termine di elettroliti, creatinina, emoglobina, test di funzionalità epatica o livelli di fibrinogeno. I componenti del sistema immunitario possono essere interessati in via transitoria, con concentrazioni di leucociti aumentate e attivazione del sistema del complemento;
- dolore addominale.

Qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al presente prodotto deve essere segnalato a Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – tramite le informazioni di contatto fornite – e all'autorità competente dello Stato membro nel quale è residente l'utilizzatore del presente prodotto e nel quale il paziente è stato trattato.

Avvertenze e precauzioni
In generale
- **L'adsorbitore deve essere riutilizzato solo per il paziente al quale è stato assegnato inizialmente. In caso contrario possono verificarsi contaminazioni trasversali e successive infezioni.**
- **Occorre osservare attentamente adeguate misure igieniche per una gestione asettica dell'adsorbitore al fine di evitare una contaminazione microbica e virale, per esempio quando si collega l'adsorbitore con il percorso per fluidi extracorporeo.**
- **L'adsorbitore non deve essere utilizzato se esso stesso o la pellicola termoretraibile è danneggiata (per es. crepe nel contenitore, perdite nei connettori), se si rileva una contaminazione microbica dell'adsorbitore o si ritiene possibile una contaminazione virale.**
- **Non si dovrebbe permettere che celle ematiche o parti delle stesse entrino nell'adsorbitore. Al fine di prevenire la formazione di coaguli nel sistema di tubi e nell'adsorbitore, l'anticoagulazione e la circolazione attraverso il dispositivo non dovrebbero interrompersi per periodi prolungati di tempo.**
- **Tutti i materiali che sono venuti in contatto con sangue o plasma devono essere trattati e smaltiti come materiali a potenziale rischio biologico secondo le direttive ospedaliere e istituzionali standard e le normative nazionali.**
- **TheraSorb - PBS-Azide è tossico e può causare sintomi clinici acuti se infuso per errore nel paziente. Il buffer preservante deve essere completamente lavato via dall'adsorbitore durante la preparazione applicando il volume di lavaggio specificato di seguito.**
- **Per motivi di sicurezza, il buffer preservante PBS-Azide dovrebbe essere introdotto nell'ambulatorio dove viene effettuato il trattamento solo al completamento della sessione di trattamento e dopo aver scollegato il paziente dal percorso per fluidi extracorporeo.**

Parametri relativi al paziente
- **Nel definire il piano di anticoagulazione per il singolo paziente si devono prendere in considerazione la terapia anticoagulante a lungo termine o deficienze di coagulazione. Se come anticoagulanti vengono utilizzati ACD-A (soluzione di acido citrico e destrosio-A) o altri agenti complessanti del calcio, è essenziale che il livello di concentrazione di calcio (ionizzato) libero del paziente sia attentamente monitorato e che un'eventuale ipocalcemia relativa sia corretta mediante somministrazione orale o intravenosa di calcio.**
- **Si raccomanda di rispettare le misure precauzionali per il monitoraggio attento della circolazione sanguigna.**
- **Per pazienti con aritmie note (o predisposizione sospetta), l'anticoagulazione utilizzando ACD-A deve essere eseguita solo previa attenta valutazione medica.**
- **In pazienti con sierologia positiva per epatite, l'immunoadsorbimento Ig dovrebbe essere effettuato solo dopo la più attenta valutazione medica, considerata la possibilità di riattivazione della malattia.**
- **Non sono disponibili informazioni relative all'impiego di TheraSorb - Ig omni 5 durante l'allattamento. In questi casi, la terapia TheraSorb - Ig omni 5 dovrebbe essere effettuata solo dopo un'attenta valutazione medica.**
- **In caso di pazienti in età pediatrica, si deve prestare particolare attenzione al volume ematico extracorporeo necessario per la terapia. In questo caso si raccomanda di prendere contatto con il produttore.**
- **Particolare attenzione dovrebbe essere prestata in caso di sospette allergie a immunoglobuline di origine camelide o agarosio.**
- **L'accesso del paziente deve essere monitorato attentamente al fine di evitare l'infiammazione e la sclerotizzazione delle vene perforate.**

Metodo d'uso
L'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 è previsto per l'uso esclusivo con plasma. Mentre il plasma passa attraverso l'adsorbitore, le catene leggere, le immunoglobuline e gli immunocomplessi vengono specificamente legati alla matrice dell'adsorbitore a base di Sepharose dalle proteine accoppiate. Il plasma ottenuto dalla deplezione viene restituito al paziente assieme alle celle ematiche precedentemente separate.
Per il trattamento di un paziente sono necessari due adsorbitori TheraSorb - Ig omni 5 (una coppia). Al fine di impedire la saturazione e mantenere l'efficacia della deplezione, gli adsorbitori vengono perfusi alternativamente e rigenerati diverse volte (= cicli). Durante lo spostamento di plasma con NaCl e viceversa, non è possibile evitare un mescolamento delle due fasi fluide e una deviazione di una certa quantità di plasma verso la linea di scarico. Questo tipo di perdita plasmatica aumenta il numero di cicli di perfusione e rigenerazione selezionati per una procedura. Pertanto, il numero di cicli per una sessione di trattamento è limitato a non più di 40. Al di sopra di questo limite, la perdita di plasma può essere superiore al volume consentito per una donazione di plasma (650/750/850 mL per donatore con 50-60 kg/60-70 kg/>70 kg di peso corporeo). La perdita di plasma dovrebbe essere considerata nel momento in cui si selezionano il volume di perfusione del plasma e il numero di cicli di perfusione.

Stabilendo un limite di 40, il numero di cicli e, quindi, la durata della sessione di trattamento dipendono dal medico curante.

La durata di una sessione della terapia di immunoadsorbimento TheraSorb - Ig omni 5 dipende dalla concentrazione di base di immunoglobuline o di catene leggere libere, dal volume plasmatico del paziente e dalla concentrazione finale mirata di immunoglobuline. Per ridurre la concentrazione Ig iniziale del 60%, vengono trattati 1,5–2,0 volumi plasmatici del paziente, a seconda del valore di partenza (da 20 a 25 cicli a sessione sono usuali). La frequenza delle sessioni di terapia dipende dall'indicazione e dall'obiettivo del trattamento. Al fine di controllare i risultati del trattamento, le concentrazioni di immunoglobuline o catene leggere libere nel plasma o nel siero dovrebbero essere misurate prima e dopo ogni sessione di immunoadsorbimento TheraSorb - Ig omni 5.

Gli adsorbitori TheraSorb devono essere utilizzati in combinazione con i componenti della piattaforma per aferesi LIFE (fornita da Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) elencati sotto. Questi componenti sono stati testati per eseguire in maniera sicura ed efficace una procedura di aferesi assieme all'adsorbitore. Ciascuna unità d'aferesi LIFE esegue l'applicazione con limiti inalterabili specifici per l'adsorbitore per tutti i parametri.

L'utilizzo dell'adsorbitore in combinazione con dispositivi o sistemi di altri produttori non è stato testato da Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG e pertanto il loro utilizzo sicuro ed efficace non può essere garantito da Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

In generale, per il trattamento di un paziente si devono osservare le indicazioni relative a qualità, quantità, tempi e velocità di flusso di liquidi nel percorso per fluidi extracorporeo. Per eseguire un trattamento del plasma con l'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5, esso deve essere connesso in coppie a un sistema extracorporeo, che gestisce la fase iniziale dell'adsorbitore, il prelievo e la restituzione di sangue, la separazione e la perfusione di plasma attraverso un adsorbitore, al contempo gestendo tutte le fasi di rigenerazione per il secondo adsorbitore nonché la rigenerazione e la preservazione finale secondo le specifiche di seguito indicate.
In generale, è obbligatorio usare le formulazioni di soluzioni, i relativi volumi di applicazione minimi e le velocità di flusso massime, come specificati da Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Istruzioni generali di manipolazione
Seguire le istruzioni contenute nel manuale d'uso. Le principali fasi operative sono brevemente descritte di seguito. Si noti che la piattaforma per aferesi LIFE esegue le fasi automaticamente salvo altrimenti indicato. Occorre osservare attentamente le misure igieniche durante le procedure di set-up, trattamento e post-trattamento, al fine di evitare una contaminazione microbica e virale, per esempio quando si collegano i tubi.
In qualsiasi momento la pressione all'interno dell'adsorbitore deve essere superiore alla pressione atmosferica ma non deve superare 1 bar. La differenza di pressione tra l'ingresso dell'adsorbitore e la relativa uscita deve rimanere al di sotto dei 700 mbar.

Preparazione della piattaforma per aferesi
Durante la fase di preparazione, il paziente non dovrebbe essere connesso al percorso per fluidi per evitare l'ingresso accidentale degli stessi.
- Rimuovere l'adsorbitore dal refrigeratore e sospendere nuovamente la matrice dell'adsorbitore «scuotendo» vigorosamente l'adsorbitore all'inizio della preparazione. L'adsorbitore dovrebbe essere conservato a temperatura ambiente prima di essere connesso al set di tubi per evitare danni all'apertura dei connettori.
- (Primo trattamento) Prima del primo utilizzo controllare l'integrità della pellicola termoretraibile, dal momento che una pellicola danneggiata indica un possibile danneggiamento della confezione sterile. Pertanto, ciascun adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 deve essere contrassegnato chiaramente con il nome e cognome del paziente, la data di nascita e la data del primo uso.
- Introdurre con un clic due adsorbitori nell'apposito supporto.
- (Ogni trattamento) Posizionare il sostegno per adsorbitori direttamente nella staffa di fissaggio del dispositivo LIFE.
- Prima di collegare l'adsorbitore, la piattaforma viene lavata (soluzione di NaCl allo 0,9%) al fine di rimuovere l'aria residua.
- Connettere l'adsorbitore in una posizione eretta e immobile al set di tubi. Il flusso in entrata dell'adsorbitore è collegato al connettore della linea del flusso in entrata e il flusso in uscita dell'adsorbitore è collegato al connettore della linea del flusso in uscita del set di tubi.
- La linea del flusso in entrata del set di tubi deve contenere un filtro di sfiato/particelle (dimensioni del foro di 5 µm) prima di essere collegata al flusso in entrata dell'adsorbitore.
- Un filtro di particelle con una dimensione del foro di 5 µm deve essere sempre presente nella linea di ritorno del plasma di un set di tubi per impedire l'ingresso accidentale di Sepharose nel paziente nel caso in cui la membrana di ritenzione dell'adsorbitore sia difettosa.
- Accertarsi che il set di tubi contenga gocciolatori sia nella linea di prelievo sia in quella di ritorno del sangue, che fungono da trappole d'aria.

I gocciolatori e i filtri sono pre-connessi ai set di tubi in quanto parte della piattaforma per aferesi LIFE.

Ciascun adsorbitore viene lavato con una soluzione sterile di NaCl allo 0,9% (almeno 1000 mL prima del primo uso e almeno 600 mL prima dell'uso successivo) a una velocità di flusso di 100 mL/min al fine di rimuovere il buffer preservante.
Prima di iniziare una sessione di trattamento, accertarsi che tutte le soluzioni richieste siano propriamente connesse e che tutte le connessioni dei tubi siano adeguatamente chiuse in modo tale da garantire una tenuta a prova di perdite. Controllare l'eventuale presenza di perdite in ogni parte del percorso per fluidi extracorporeo.

Preparazione del paziente
Seguire le istruzioni del manuale d'uso fornite dal produttore del dispositivo.
L'unità d'aferesi LIFE effettuerà un test di integrità del sistema prima della connessione del paziente nella fase di preparazione del trattamento.

Gestione del trattamento
La perfusione e il trattamento del plasma sono svolti automaticamente dalla piattaforma per aferesi LIFE. Le fasi principali sono sintetizzate brevemente di seguito.
Il plasma viene direzionato attraverso il primo adsorbitore (velocità di flusso: da 5 a 40 mL/min, intervallo del volume di perfusione del plasma 100-400 mL). Un volume di perfusione del plasma idoneo «standard» è pari a 275 mL nel primo ciclo con una velocità di flusso di ~ 30 mL/min; in ogni caso si raccomanda di adattare il volume di perfusione alla concentrazione patogena decrescente del paziente durante il corso di una sessione di trattamento al fine di impedire la saturazione dell'adsorbitore (il che è ottenuto scegliendo la <modalità di trattamento automatico> sull'unità di aferesi LIFE) nella fase iniziale di trattamento.
Si raccomanda inoltre di adattare il flusso ematico/plasmatico in maniera tale che il volume di perfusione sia raggiunto una volta terminata la rigenerazione dell'altro adsorbitore per evitare un sovraccarico inefficace. Quando il volume di plasma specificato è stato trattato dal primo adsorbitore, il plasma viene ridirezionato verso il secondo adsorbitore per l'ulteriore deplezione dei patogeni.

Rigenerazione
Mentre il secondo adsorbitore tratta il plasma, il primo adsorbitore viene rigenerato come segue:

1. I 100 mL di plasma nel primo adsorbitore vengono spostati con 100+24 mL NaCl e restituiti al paziente (velocità di flusso: 60 mL/min). La riduzione di questo volume di spostamento aumenterà la perdita di plasma verso la linea di scarico in questa fase della rigenerazione.

2. L'adsorbitore viene lavato con un ulteriore volume di 200 mL di soluzione di NaCl allo 0,9% che viene quindi convogliato nella linea di scarico (velocità di flusso: 175 mL/min).

3. I patogeni legati sono eluiti con almeno 325 mL di soluzione tampone PA pro (pH = 1,6). Il pH acido è necessario per rilasciare i patogeni dalla matrice dei ligandi. La soluzione viene convogliata nella linea di scarico (velocità di flusso: 140 mL/min).

4. La soluzione acida viene neutralizzata nell'adsorbitore con almeno 350 mL di NaCl tampone fosfato (PBS; pH = 7,4, 30 mM PO_4) per rimuovere il rimanente patogeno slegato e ripristinare il pH a un livello fisiologico. La soluzione viene convogliata nella linea di scarico (velocità di flusso: 150 mL/min).

5. Ciascun adsorbitore viene lavato con almeno 225 mL di soluzione di NaCl allo 0,9% per rimuovere il fosfato in eccesso (velocità di flusso: 175 mL/min) nella linea di scarico. L'adsorbitore è ora pronto per un'altra perfusione di plasma e la fase di trattamento.

6. I cicli di perfusione e rigenerazione vengono alternati tra i due adsorbitori finché il volume di plasma del paziente non sia stato trattato a sufficienza per ottenere la deplezione mirata dei patogeni. Il numero di cicli di perfusione è limitato a non più di 40.

7. Durante lo spostamento di plasma con NaCl e viceversa, non è possibile evitare un mescolamento delle due fasi fluide. Con un volume di spostamento di 100+24 mL come menzionato sopra, si può presumere una perdita di plasma di ~27 mL per ciclo. La perdita di plasma per ciclo dovrebbe essere considerata nella determinazione del numero di cicli per mantenere la perdita di plasma a livelli clinicamente sicuri per ciascun paziente. Non scegliere più di un massimo di 40 cicli per una procedura di trattamento del plasma TheraSorb - Ig omni 5.

Lavorazione post-trattamento
Una volta completato o interrotto anticipatamente il trattamento, il plasma nell'adsorbitore, nel set di tubi e nel sangue intero viene restituito al paziente. Ciascun adsorbitore riempito di plasma viene lavato con un volume minimo di 100 mL di soluzione di NaCl allo 0,9% (velocità di flusso: non più di 60 mL/min) e il plasma viene restituito al paziente.

- Dopo la reinfusione, scollegare il paziente dal set di tubi.
- Se deve essere eseguito il test per la contaminazione microbica dell'adsorbitore, prelevare un campione di volume sufficiente dall'uscita dell'adsorbitore (i campioni prelevati dopo la rigenerazione e la preservazione finale estesa potrebbero dare falsi risultati negativi a causa dell'ostacolo alla crescita della soluzione di preservazione).

Ciascun adsorbitore viene infine eluito con almeno 1000 mL di PA pro (pH = 1,6) che viene convogliato nella linea di scarico (velocità di flusso: 100 mL/min).
Successivamente, ciascun adsorbitore viene lavato con almeno 1000 mL di buffer preservante PBS-Azide, che viene convogliato nella linea di scarico (velocità di flusso: 100 mL/min). Gli ultimi 50 mL di soluzione tampone vengono trattenuti nell'adsorbitore per garantire la preservazione.

Dopo aver scollegato gli adsorbitori dal set di tubi, le porte di entrata e uscita di flusso di ciascun adsorbitore vengono chiuse utilizzando corrispondenti cappucci Luer Lock sterili.
- Sospendere nuovamente la matrice dell'adsorbitore «scuotendo» vigorosamente l'adsorbitore prima della conservazione.

Conservazione e vita utile
Fino al momento del primo uso, l'adsorbitore TheraSorb - Ig omni 5 deve essere conservato nel refrigeratore a una temperatura compresa tra +2°C e +8°C (tra +36°F e +46°F). Per tutti gli usi successivi, l'adsorbitore, posizionato sul sostegno per adsorbitori, viene conservato in posizione capovolta nel refrigeratore a una temperatura compresa tra +2°C e +8°C (tra +36°F a +46°F). L'adsorbitore non può essere utilizzato dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta. L'adsorbitore non deve essere utilizzato se danneggiato (per es. crepe nel contenitore, perdite nei connettori) o se si rileva una contaminazione microbica.

Riutilizzo
L'adsorbitore è previsto per un massimo di 5 sessioni di trattamento per lo stesso paziente, se utilizzato come indicato.
Un'anticoagulazione insufficiente e una rigenerazione e preservazione scorrette possono comportare la precipitazione del plasma e bloccare la matrice dell'adsorbitore, causando una deplezione insufficiente di patogeni e la neutralizzazione del pH dopo l'eluizione. Un pH acido nell'adsorbitore (< pH 6,5) per periodi prolungati dopo la neutralizzazione è indice di un deterioramento dell'adsorbitore. Si raccomanda di misurare il pH nell'efflusso dell'adsorbitore dopo il passaggio di 105 mL di NaCl attraverso l'adsorbitore negli ultimi cicli del trattamento (attenzione: sui dispositivi LIFE non vi è rigenerazione dopo l'ultimo e il penultimo ciclo, pertanto il prelievo deve essere effettuato per tempo).

Garanzia
L'adsorbitore viene fornito sterile. Pertanto, la sterilità è garantita solo se la confezione è integra alla consegna e finché non viene rotto il sigillo della confezione.
Il produttore non accetta alcuna responsabilità per danni derivanti da tentativi, da parte dell'utilizzatore, di alterare o riparare il prodotto o per un'applicazione che esula dall'uso previsto. L'adsorbitore può essere usato solo da personale medico propriamente qualificato e formato. Gli operatori devono essere qualificati sull'uso dell'adsorbitore da un esperto nell'applicazione autorizzato Miltenyi prima del primo uso. Si raccomanda una riqualificazione periodica. La mancata osservanza di queste istruzioni per l'uso annullerà la garanzia del produttore.
Miltenyi Biotec declinerà ogni responsabilità per l'uso dell'adsorbitore in combinazione con l'apparecchiatura di aferesi di altri produttori.

Componenti della piattaforma per aferesi LIFE 18™

Unità d'aferesi LIFE 18		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	set di tubi	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disco separatore	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	soluzione di avvio	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	soluzione di avvio	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	buffer neutralizzante	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	buffer neutralizzante	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampone di eluizione	REF: 330-000-781

Componenti della piattaforma per aferesi LIFE 21®

Unità d'aferesi LIFE 21		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	set di tubi	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	soluzione di avvio	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	buffer neutralizzante	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampone di eluizione	REF: 330-000-781

In generale

Confezione di accessori per adsorbitori grandi		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	buffer preservante	REF: 330-000-053
Soluzione ACD-A	soluzione anticoagulante	REF: 150-000-438

Per gli USA: Dispositivo oggetto di indagine! Limitato dalla Legge Federale (o degli Stati Uniti) a un uso esclusivamente investigativo o su approvazione FDA. **Distribuito da: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Visitare il sito **www.miltenyibiotec.com/local** per trovare il contatto Miltenyi Biotec più vicino.

140-005-044/03 | 2020-06 | 3/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Para la eliminación específica de cadenas ligeras lambda y kappa humanas que contengan inmunoglobulinas IgG (subclases IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE y complejos inmunes así como cadenas ligeras libres lambda y kappa del plasma humano

Descripción del producto
Cada columna TheraSorb® - Ig omni 5 contiene 100 mL de Sepharose™ CL-4B suspendida en solución PBS con un 0,01% de azida y un 15% (v/v) de etanol. Dos proteínas recombinantes distintas, unidas a las regiones constantes de cadenas ligeras lambda y kappa humanas respectivamente, se unen mediante enlace covalente a la matriz de Sepharose. Las proteínas recombinantes son producidas por Saccharomyces cerevisiae.

La carcasa cilíndrica consiste en policarbonato, que viene con un conector de flujo de entrada y de salida. Los conectores de flujo de entrada y de salida (Luer Lock hembra) de la parte superior e inferior de la carcasa poseen una doble membrana. La matriz de la columna se retiene en el cuerpo cilíndrico entre las membranas de tejido de doble capa de la parte superior e inferior.
El puerto lateral solo se utiliza para medios de producción. Está prohibido abrir este puerto.

Finalidad prevista
La columna TheraSorb - Ig omni 5 esta prevista para la eliminación específica de cadenas lambda y kappa humanas que contengan inmunoglobulinas IgG (subclases IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE y complejos inmunes así como cadenas ligeras libres lambda y kappa del plasma humano en procedimientos de inmunoadsorción extracorpórea.

Áreas de aplicación
La columna TheraSorb - Ig omni 5 esta prevista para el tratamiento de inmunoadsorción de enfermedades donde inmunoglobulinas patógenas, cadenas ligeras lambda o kappa y complejos inmunes contribuyen al inicio de una enfermedad o a su avance.

Se ha demostrado una relación positiva entre beneficios y riesgos mediante ensayos clínicos o series de casos con un valor científico moderado para el uso de las columnas TheraSorb - Ig en conjunción con otros modos de tratamiento en las indicaciones siguientes:
- Miocardiopatía dilatada idiopática NYHA II a IV;
- Trasplante renal de donante vivo con grupo sanguíneo AB0 incompatible;
- Hemofilia adquirida con un valor de inhibidor del factor VIII de más de 5 unidades Bethesda;
- Hipertensión arterial pulmonar NYHA II a III;
- Tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger).

Se ha demostrado una relación positiva entre beneficios y riesgos mediante series de casos para el uso de las columnas TheraSorb Ig, por lo que pueden utilizarse como opción de tratamiento, normalmente en una terapia combinada, si todas las terapias estándar disponibles han fracasado en las siguientes indicaciones:
- Trasplante renal HLA incompatible
- Rechazo mediado por anticuerpos tras trasplante renal
- Trasplante de células madre hematopoyéticas AB0 incompatibles
- Trasplante cardíaco AB0 incompatible
- Síndrome urémico hemolítico, mediado por E. coli O104:H4
- Miastenia grave/crisis miasténica
- Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA
- Esclerosis múltiple, brote agudo corticorresistente
- Glomeruloesclerosis segmentaria focal, forma recurrente e idiopática
- Enfermedad de la membrana basal antiglomerular (síndrome de Goodpasture)
- Lupus eritematoso sistémico grave
- Síndrome antifosfolípido en el embarazo
- Dermatosis ampollosa autoinmunitaria
- Dermatitis atópica grave

Se puede obtener un beneficio clínico indirecto con la eliminación de anticuerpos anti-AAV neutralizantes para permitir la posterior genoterapia basada en AAV. El valor anti-AAV inicial antes de la inmunoadsorción, en general, no será superior a 10 veces el valor umbral aceptable para el tratamiento con AAV.

Grupos de pacientes objetivo
Generalmente, el tratamiento está indicado para pacientes adultos de más de 18 años.
Existe experiencia moderada para el tratamiento de niños de entre 7 meses y 18 años. Para niños con un peso corporal inferior a 15 kg, se debe tener especial precaución con respecto al volumen extracorpóreo y la aplicación de ACD-A.
Se han notificado varios casos de inmunoadsorción durante el embarazo, pero, en términos generales, la experiencia en este ámbito es muy limitada. Por este motivo, los tratamientos se deberán llevar a cabo con una precaución especial y después de una cuidadosa evaluación de la indicación.

Usuarios previstos
La columna TheraSorb - Ig omni 5 debe ser usada únicamente por usuarios profesionales. Los usuarios deben ser instruidos para el uso de la columna por un especialista en la aplicación autorizado por Miltenyi antes del primer uso. Se recomienda una recualificación regular.

Contraindicaciones
- Estados clínicos que prohíban cambios de volumen transitorios o pérdidas de elementos de plasma que no sean cadenas ligeras libres lambda y kappa, IgG, IgA, IgM, IgE e inmunocomplejos (p. ej., albúmina sérica, electrolitos), equivalentes a una pérdida de plasma de aprox. un 23% por el 2 del volumen de plasma del paciente procesado.
- Indicaciones que prohíban la anticoagulación mediante heparina y/o disoluciones ACD-A
- Hipercoagulabilidad
- Infecciones víricas, bacterianas y/o micóticas generalizadas
- Deficiencias inmunes graves (p. ej., SIDA)
- Sospecha de alergia a inmunoglobulinas camélidos o a agarosa.

Efectos secundarios e interacciones
- Para todas las terapias extracorpóreas se han descrito mareos, dolores de cabeza, presión arterial baja, parestesia periférica, arritmias cardíacas, activación del complemento, hipotensión, sangrado prolongado o hematoma después del tratamiento, bradicardia, reacción alérgica de la piel o las mucosas, edema, náuseas/vómitos, problemas de punción, tromboflebitis, hipocalcemia sintomática, calambres musculares, fiebre con escalofríos y hemólisis.
- Durante la terapia, se produce una pérdida menor, no específica de proteína plasmática o electrolitos. Esto es a causa del plasma que se pierde en los desechos cada vez que se regenera una columna. La pérdida de componentes del plasma equivale a una pérdida de plasma de alrededor del 23% por el doble del volumen de plasma tratado. Por lo tanto, se recomienda monitorizar la química sanguínea antes y después de una sesión de terapia.
- Se observó anemia tras repetidos tratamientos que requirió transfusión en algunos casos de aplicaciones pediátricas.
- Es posible la activación y eliminación de trombocitos debido al método de separación del plasma en la terapia. Con frecuencia se observa una disminución en el número de plaquetas de aprox. 17,5% después de tratar el doble del volumen de plasma del paciente. Por lo tanto, se recomienda que se lleven a cabo medidas de control de la sangre antes y después de la terapia.
- No se puede descartar la aparición de reacciones alérgicas (p. ej., reacción cutánea o de la mucosa, prurito/picor, eritema, urticaria, dolor de espalda, asma, edema de Quinke).
- Si la heparina se utiliza solamente como anticoagulante, se puede producir trombocitopenia inducida por la heparina y hemólisis.
- En caso de pacientes con enfermedades cardíacas progresivas, las terapias extracorpóreas pueden producir una mayor probabilidad de angina de pecho debido al volumen de sangre extracorpóreo necesario para la terapia.
- No se pueden excluir una acidosis metabólica o picores cuando se neutralizan de manera insuficiente las columnas. Se puede producir un aumento del valor pH de la sangre dentro del margen normal o una alcalosis metabólica al utilizar citrato como anticoagulante. Si el metabolismo hepático del citrato está disminuido, el uso de citrato como anticoagulante puede causar una acidosis metabólica.
- Se puede producir una mayor disminución de la presión arterial cuando se tratan pacientes que toman medicación inhibidora de ACE.
- Las medicaciones (biológicas) de anticuerpos humanizados suministradas al paciente se retirarán hasta cierto punto también según el principio de aféresis Ig. Las medicaciones de anticuerpos no humanos (p. ej., ATG de conejo) podrían no unirse en las columnas TheraSorb - Ig omni 5.
- Hasta ahora no se han observado interacciones con medicaciones que no sean anticuerpos ni partes de estos, pero no se pueden excluir por completo.
- Aumento de la tasa de infecciones.
- En los pacientes con una vía venosa central, se han descrito casos de trombosis en la vía central.
- A pesar del uso de filtros de partículas en la línea de retorno del plasma de la plataforma de aféresis LIFE, no se puede excluir la entrada de partículas de menos de 5 µm de diámetro en el paciente. Nunca se han descrito ni sospechado casos de problemas clínicos debidos a la captación de partículas en la aféresis de TheraSorb.

Se han descrito casos únicos con los siguientes acontecimientos adversos:
- Parestesia perioral y en partes acras;
- Disgeusia;
- Disminución de la albúmina sérica;
- Neumonía, alteración temporal de la atención;
- Se han encontrado cambios de corta duración en los electrolitos, creatinina, hemoglobina, pruebas de la función hepática o niveles de fibrinógeno. Los componentes del sistema inmunitario también pueden verse temporalmente afectados, con un aumento de las concentraciones de leucocitos y la activación del sistema del complemento;
- Dolor abdominal.

Cualquier incidente grave que se haya producido en relación con este producto deberá ser comunicado a Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – mediante la información de contacto proporcionada – y a la autoridad competente del estado miembro en el que esté establecido el usuario de este producto y en el que se haya tratado al paciente.

Advertencias y precauciones
Generales
- **La columna solo puede ser reutilizada por el paciente al que se le asignó inicialmente. De lo contrario, pueden producirse intercontaminaciones e infecciones subsiguientes.**
- **Deberán seguirse estrictamente las medidas higiénicas adecuadas al manipular la columna para evitar una contaminación microbiana y viral, por ejemplo, al conectar la columna con la vía de líquido extracorpóreo.**
- **La columna no debe utilizarse si esta o el embalaje de plástico termocontráctil están dañados (p. ej., roturas en la carcasa, conectores con fugas) o si se detecta una contaminación microbiana de la columna o si es posible que exista una contaminación viral.**
- **No debe permitirse la entrada de células sanguíneas ni de partículas de células sanguíneas en la columna. Con el fin de evitar la formación de coágulos en el sistema de tubos y en la columna, no deberá detenerse la anticoagulación ni la circulación por el dispositivo durante un largo período de tiempo.**
- **Todos los materiales que han estado en contacto con sangre o plasma deben tratarse como materiales biológicos peligrosos, de acuerdo con los requisitos estándares del hospital o institución y las legislaciones nacionales.**
- **La solución TheraSorb - PBS-Azide es tóxica y puede causar síntomas clínicos agudos si se administra por error al paciente. El tampón de conservación debe eliminarse por completo de la columna durante la preparación aplicando el volumen de lavado especificado abajo.**
- **Por cuestiones de seguridad, el tampón de conservación PBS-Azida debe llevarse a la sala de tratamiento solo tras haber terminado la sesión de tratamiento y tras haber desconectado al paciente de la vía de líquido extracorpóreo.**

Relacionadas con el paciente
- **Hay que tener en cuenta las deficiencias de coagulación o la terapia de anticoagulación a largo plazo a la hora de trazar el plan de anticoagulación del paciente en cuestión. Si se utiliza ACD-A (ácido-citrato-dextrosa-A) u otros agentes de combinación con calcio como anticoagulante, es esencial supervisar de cerca el nivel de concentración de calcio (ionizado) libre del paciente y que cualquier posible hipocalcemia relativa se contrarreste con una administración oral o intravenosa de calcio.**
- **Se recomienda tomar medidas de precaución para la supervisión cuidadosa de la circulación sanguínea.**
- **Para pacientes con trastornos conocidos en el ritmo cardíaco (o con sospecha de predisposición a ello), la anticoagulación con ACD-A solo debe llevarse a cabo tras un examen riguroso del médico.**
- **En pacientes con serología hepática positiva, la inmunoadsorción Ig solo debe llevarse a cabo tras la más exhaustiva evaluación de la indicación debido a la posibilidad de reactivación de la enfermedad.**
- **Actualmente, no se dispone de información respecto del uso de TheraSorb - Ig omni 5 en el período de lactancia. En dichos casos, se debería llevar a cabo la terapia TheraSorb - Ig omni 5 solamente después de un exhaustivo examen por parte del médico.**
- **Si se trata a bebés y niños pequeños, se debe prestar especial atención al volumen de sangre extracorpórea requerida para la terapia. En tal caso se recomienda ponerse en contacto con el fabricante.**
- **Debe procederse con especial cuidado en caso de que se sospeche de alguna alergia a las inmunoglobulinas camélidos o a la agarosa.**
- **Se debe controlar cuidadosamente el acceso del paciente a fin de evitar la inflamación o esclerotización de las venas perforadas.**

Modo de uso
La columna TheraSorb - Ig omni 5 está diseñada para utilizarse solamente con plasma. A medida que el plasma pasa por el la columna, las cadenas ligeras, las inmunoglobulinas o los complejos inmunes se unen específicamente a la matriz de la columna basada en Sepharose mediante las proteínas enlazadas. El plasma con depleción se devuelve al paciente junto con las células sanguíneas separadas anteriormente.
Para el tratamiento de un paciente se necesitan dos columnas TheraSorb - Ig omni 5 (un par de columnas). Para evitar la saturación y mantener la eficacia de la depleción, las columnas se cargan y regeneran varias veces (= ciclos) alternadamente. Durante el desplazamiento de plasma con NaCl y viceversa no se puede evitar que se mezclen las dos fases de líquido, por lo cual se desecha algo de plasma. Este tipo de pérdida de plasma aumenta con el número de ciclos de carga y regeneración seleccionados para un procedimiento. En consecuencia, el número de ciclos para una sesión de tratamiento está limitado a un máximo de 40. Por encima de este límite, la pérdida de plasma puede superar el volumen permisible para una donación de plasma (650/750/850 mL para un donante con un peso corporal de 50-60 kg / 60-70 kg / >70 kg). La pérdida de plasma se debería tener en cuenta al seleccionar el volumen de carga de plasma y el número de ciclos de carga.

Con un límite de 40, el número de ciclos y, por lo tanto, la duración de la sesión de tratamiento, son responsabilidad del médico responsable.

La duración de una sesión de terapia de inmunoadsorción TheraSorb - Ig omni 5 depende de la concentración básica de inmunoglobulinas o cadenas ligeras libres, el volumen de plasma del paciente y la concentración intentada de inmunoglobulinas. Para reducir la concentración inicial de Ig en un 60%, se procesa 1,5–2,0 veces el volumen de plasma del paciente en función del valor inicial (son habituales 20 a 25 ciclos por sesión). La frecuencia de las sesiones de terapia depende de la indicación y del objetivo del tratamiento. A fin de verificar los resultados del tratamiento, se deberían medir las concentraciones de inmunoglobulinas o cadenas ligeras libres en el plasma o el suero antes y después de cada sesión de inmunoadsorción TheraSorb - Ig omni 5.

Las columnas TheraSorb deben utilizarse en combinación con los componentes de la plataforma de aféresis LIFE (proporcionada por Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) según se indica abajo. Se ha comprobado la eficacia y la seguridad con la que estos componentes realizan un procedimiento de aféresis con la columna. Cada unidad de aféresis LIFE ejecuta la aplicación con límites inalterables específicos de la columna para todos los parámetros.

El uso de la columna en combinación con dispositivos o sistemas de otros fabricantes no ha sido comprobado por Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG, y Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG no puede garantizar su uso eficaz y seguro.

En general, para el tratamiento de un paciente debe observarse la calidad, cantidad, coordinación e índice de flujo especificados de los líquidos en la vía de líquido extracorpóreo. Para realizar un tratamiento de plasma con la columna TheraSorb - Ig omni 5, la columna deberá conectarse por parejas a un sistema extracorpóreo que gestione el cebado de la columna, la retirada y retorno de sangre, la separación de plasma y la perfusión de sangre a través de una columna, y que a la vez gestione en paralelo todos los pasos de regeneración de la segunda columna, además de la regeneración final y la conservación dentro de las especificaciones indicadas abajo.
Por lo general es obligatorio utilizar las formulaciones de las soluciones y sus volúmenes mínimos de aplicación e índices de flujo máximos especificados por Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Instrucciones generales de manipulación
Siga las instrucciones del manual uso. Los principales pasos de manipulación se describen brevemente a continuación. Tenga en cuenta que la plataforma de aféresis LIFE realiza los pasos automáticamente a menos que se indique lo contrario.
Deben aplicarse estrictamente medidas higiénicas durante los procedimientos de configuración, tratamiento y postratamiento para evitar la contaminación microbiana y viral al conectar los tubos.
En todo momento la presión de la columna debe estar por encima de la presión atmosférica pero no exceder 1 bar. La diferencia de presión entre la entrada de la columna y la salida de la columna debe permanecer por debajo de 700 mbar.

Preparación de la plataforma de aféresis
Durante la fase de preparación no debe conectarse al paciente a la vía de líquido para evitar la entrada accidental de líquidos.
- Saque la columna del refrigerador y vuelva a suspender la matriz de la columna agitando vigorosamente la columna justo al inicio de la preparación. La columna debe estar a temperatura ambiente antes de conectarse al set de tubos para evitar daños al abrir los conectores.
- (primer tratamiento) Antes del primer uso, compruebe la integridad del embalaje de plástico termocontráctil, puesto que la presencia de daños en el plástico termocontráctil indica el posible deterioro del embalaje estéril. Después, cada columna TheraSorb - Ig omni 5 debe marcarse claramente con el apellido, nombre y fecha de nacimiento del paciente, además de la fecha del primer uso.
- Encaje dos columnas en el soporte para las columnas.
- (Cada tratamiento) Coloque el soporte para las columnas directamente en el soporte de montaje del dispositivo LIFE.
- Antes de conectar la columna, la plataforma se ceba (solución de NaCl al 0,9%) para eliminar el aire residual.
- Conecte la columna en posición vertical al set de tubos de forma que no se mueva. El flujo de entrada de la columna está conectado con el conector de la línea de flujo de entrada, y el flujo de salida de la columna está conectado con el conector de la línea de flujo de salida del set de tubos.
- La línea del flujo de entrada del set de tubos debe contener un filtro de ventilación/partículas (tamaño de poro: 5 µm) antes de conectarla al flujo de entrada de la columna.
- Un filtro de partículas con un tamaño de poro de 5 µm debe estar presente en todo momento en la línea de retorno del plasma del set de tubos para evitar la entrada accidental de Sepharose en el paciente en caso de que la membrana de retención de la columna esté defectuosa.
- Asegúrese de que el set de tubos contenga cámaras de goteo en la línea de extracción y de retirada de sangre como las trampas de aire.

Las cámaras de goteo y los filtros están previamente conectados a los sets de tubos como parte de la plataforma de aféresis LIFE.

Cada columna se enjuaga con solución de NaCl estéril al 0,9% (al menos 1000 mL antes del primer uso y al menos 600 mL antes del uso subsiguiente) a un índice de flujo de 100 mL/min con el fin de eliminar el tampón de conservación.
Antes de empezar una sesión de tratamiento, asegúrese de que todas las soluciones necesarias estén debidamente conectadas y de que todas las conexiones de los tubos estén bien cerradas para formar un sellado hermético. Compruebe todas las partes de la vía de líquido extracorpóreo en busca de señales de fuga.

Preparación del paciente
Siga las instrucciones del manual de uso suministrado por el fabricante del dispositivo.
La unidad de aféresis LIFE realizará una prueba de integridad del sistema antes de conectarse al paciente en la fase de preparación del tratamiento.

Ejecución del tratamiento
La carga y el procesamiento de plasma son realizados automáticamente por la plataforma de aféresis LIFE. A continuación se resumen los pasos principales.
El plasma se conduce por la primera columna (índices de flujo: 5 a 40 mL/min, rango de volumen de carga de plasma 100-400 mL). Un volumen de carga de plasma «estándar» adecuado son 275 mL en el primer ciclo, con un índice de flujo de ~ 30 mL/min. No obstante, se recomienda adaptar el volumen de carga a la concentración decreciente de patógenos del paciente durante la sesión de tratamiento para evitar que se sature la columna (esto se logra seleccionando el <modo de tratamiento automático> de la unidad de aféresis LIFE) en la fase de tratamiento precoz. También se recomienda adaptar el flujo de sangre/plasma de forma que el volumen de carga se alcance poco después del fin de la regeneración de la otra columna para evitar una sobrecarga ineficaz. Cuando la primera columna ha procesado el volumen especificado de plasma, este es enviado de nuevo a la segunda columna para continuar con la depleción de patógenos.

Regeneración
Mientras la segunda columna procesa el plasma, la primera se regenera del siguiente modo:

1. Los 100 mL de plasma en la primera columna son desplazados por 100+24 mL de NaCl y devueltos al paciente (índice de flujo: 60 mL/min). Al reducir este volumen de desplazamiento aumenta la pérdida de plasma hacia el desecho en esta fase de la regeneración.

2. La columna se lava con un volumen adicional de 200 mL de solución de NaCl al 0,9%, que entonces se conduce a los desechos (índice de flujo: 175 mL/min).

3. Los patógenos enlazados se eluyen con al menos 325 mL de solución tampón PA pro (pH = 1,6). Se requiere el pH acídico para liberar los patógenos de la matriz de ligando. La solución se conduce a los desechos (índice de flujo: 140 mL/min).

4. La solución acídica se neutraliza en la columna con al menos 350 mL de NaCl con tampón de fosfato (PBS; pH = 7,4, 30 mM PO_4) para eliminar los patógenos sin unión restantes y restaurar un pH fisiológico. La solución se conduce a los desechos (índice de flujo: 150 mL/min).

5. Todas las columnas se enjuagan con al menos 225 mL de solución de NaCl al 0,9% para eliminar el fosfato excesivo (índice de flujo: 175 mL/min) a los desechos. La columna estará ahora lista para otra carga de plasma y fase de procesamiento.

6. Los ciclos de carga y regeneración se repiten alternadamente entre las dos columnas hasta que el volumen de plasma del paciente se haya procesado suficientemente para lograr la depleción de patógenos deseada. El número de ciclos de carga está limitado a un máximo de 40.

7. Durante el desplazamiento de plasma con NaCl y viceversa no se puede evitar que se mezclen las dos fases de líquido. Con el volumen de desplazamiento de 100+24 mL mencionado anteriormente hay que contar con una pérdida de plasma de ~27 mL por ciclo. La pérdida de plasma por ciclo debe tenerse en cuenta a la hora de determinar el número de ciclos para mantener la pérdida de plasma a un nivel clínicamente seguro para cada paciente. No elija más de un máximo de 40 ciclos para un procedimiento de tratamiento de plasma TheraSorb - Ig omni 5.

Procesamiento de postratamiento
Una vez terminado un tratamiento o cancelado prematuramente, se devuelve al paciente el plasma que hay en la columna y en el set de tubos, y toda la sangre. Cada columna llena de plasma se enjuaga con un volumen mínimo de 100 mL de solución de NaCl al 0,9% (índice de flujo: no más de 60 mL/min) y el plasma se devuelve al paciente.

- Después de la reinfusión, desconecte al paciente del set de tubos.
- En caso de que deba comprobarse la contaminación microbiana de la columna, tome una muestra de suficiente volumen de la salida de la columna (las muestras tomadas tras la regeneración ampliada final y la conservación pueden producir resultados negativos debido al impedimento del crecimiento de la solución de conservación).

Cada columna se eluye finalmente con al menos 1000 mL de PA pro (pH = 1,6), que se conduce a los desechos (índice de flujo: 100 mL/min).
Luego, cada columna se lava con al menos 1000 mL de tampón de conservación PBS-Azida, que se conduce a los desechos (índice de flujo: 100 mL/min). Los últimos 50 mL de solución tampón se retienen en la columna para asegurar la conservación.

Tras desconectar las columnas del set de tubos, los puertos de salida y entrada de cada columna se cierran con los tapones Luer Lock estériles correspondientes.
- Resuspenda la matriz de la columna agitando vigorosamente la columna antes del almacenamiento.

Almacenamiento y caducidad
Hasta que se use por primera vez, la columna TheraSorb - Ig omni 5 debe guardarse en un refrigerador a una temperatura de +2 °C a +8 °C (de +36 °F a +46 °F). Para todos los usos posteriores, la columna, colocada en el soporte para las columnas, se almacena bocabajo en un refrigerador a una temperatura de+2 °C a +8 °C (de +36 °F a +46 °F). La columna no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. La columna no debería utilizarse si está dañada (p. ej., roturas en la carcasa, conectores con fugas) o si se detecta una contaminación microbiana.

Reutilización
La columna está diseñada para un máximo de 5 sesiones de tratamiento para el mismo paciente si se utiliza según las especificaciones.
Una anticoagulación insuficiente y una regeneración y conservación incorrectas pueden hacer que el plasma se precipite y bloquee la matriz de la columna, lo que causaría una depleción insuficiente de patógenos y una neutralización del pH tras la elución. Un pH acídico en la columna (< pH 6,5) durante períodos prolongados tras la neutralización es un indicador de deterioro de la columna. Se recomienda medir el pH en la salida de la columna después de que hayan pasado 105 mL de NaCl por la columna en los últimos ciclos del tratamiento (atención: en los dispositivos LIFE no hay regeneración tras el último y penúltimo ciclos, por lo que el muestreo debe realizarse a tiempo).

Garantía
La columna se facilita estéril. Por lo tanto, la esterilidad solo se garantiza cuando el embalaje está intacto en la entrega y hasta que se rompe el sello del embalaje.
El fabricante no asumirá responsabilidad alguna por los daños que puedan surgir de los intentos, por parte del usuario, de alterar o reparar el producto, o como consecuencia de una aplicación distinta al uso previsto.
La columna solo puede ser utilizada por personal médico debidamente cualificado y formado. Los usuarios deben ser instruidos para el uso de la columna por un especialista en la aplicación autorizado por Miltenyi antes del primer uso. Se recomienda una recualificación regular. Si no se cumplen estas instrucciones de uso, quedará anulada la garantía del fabricante.
Miltenyi Biotec no asumirá ninguna responsabilidad por el uso de la columna en combinación con equipos de aféresis de otros fabricantes.

Componentes de la plataforma de aféresis LIFE 18™

Unidad de aféresis LIFE 18		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	set de tubos	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disco separador	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	solución de cebado	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	solución de cebado	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	tampón de neutralización	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	tampón de neutralización	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampón de elución	REF: 330-000-781

Componentes de la plataforma de aféresis LIFE 21®

Unidad de aféresis LIFE 21		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	set de tubos	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	solución de cebado	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	tampón de neutralización	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampón de elución	REF: 330-000-781

Generales

Caja grande de accesorios para columnas		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	tampón de conservación	REF: 330-000-053
Solución ACD-A	solución anticoagulante	REF: 150-000-438

Para EE. UU.: ¡Producto en investigación! Limitado por la Ley Federal (o de los Estados Unidos) a un uso de investigación o bajo una aprobación de la FDA. **Distribuido por: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 EE. UU. | 1 800 367 6227

Visite **www.miltenyibiotec.com/local** para encontrar a su representante Miltenyi Biotec más cercano.

140-005-044/03 | 2020-06 | 4/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

Notice d'utilisation – à lire soigneusement

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Pour l'élimination spécifique des immunoglobulines humaines IgG (sous-classes IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE contenant des chaînes légères lambda et kappa, des complexes immuns, ainsi que des chaînes légères lambda et kappa libres du plasma humain

Description du produit
Chaque adsorbeur TheraSorb® - Ig omni 5 contient 100 mL de Sépharose™ CL-4B mis en suspension dans un soluté PBS avec 0,01 % d'azide et 15 % (v/v) d'éthanol. Deux protéines recombinantes différentes, se liant aux régions constantes des chaînes légères lambda et kappa humaines, respectivement, sont couplées par covalence à la matrice de Sépharose. Les protéines recombinantes sont produites par Saccharomyces cerevisiae.

Le logement cylindrique est constitué de polycarbonate et est fourni avec un connecteur de flux entrant et un connecteur de flux de sortie. Les connecteurs de flux entrant et de sortie (connexions femelles Luer-Locks) en haut et en bas du logement sont tous les deux fournis avec une double membrane. La matrice de l'adsorbeur est conservée dans le corps cylindrique entre les membranes de tissu double couche du côté supérieur et inférieur.
Le port latéral sert uniquement à des fins de production. Il est interdit de l'ouvrir.

Destination
L'adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5 est destiné à l'élimination spécifique des immunoglobulines IgG (sous-classes IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE humaines contenant des chaînes légères lambda et kappa, des complexes immuns ainsi que des chaînes légères lambda et kappa libres du plasma humain par le biais de procédures d'immunoadbsorption extra-corporelles.

Domaines d'application
L'adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5 est employé dans le traitement par immunoadsorption pour soigner des maladies où des immunoglobulines pathogènes, des chaînes légères lambda ou kappa et des complexes immuns contribuent à l'apparition ou à la progression d'une affection. Il s'agit entre autres des pathologies suivantes.

Un rapport bénéfice-risque positif a été démontré par des essais cliniques ou des séries de cas d'utilisation d'adsorbeurs TheraSorb - Iga avec une valeur scientifique modérée, en combinaison avec d'autres modes de traitement dans les indications suivantes :
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique NYHA II – VI ;
- Transplantation rénale de donneur vivant incompatible groupe sanguin AB0 ;
- Hémophilie acquise avec un titre d'inhibiteurs de facteur VIII de plus de 5 unités Bethesda ;
- Hypertension artérielle pulmonaire NYHA II – III ;
- Thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger).

Un rapport bénéfice-risque positif a été démontré par des séries de cas d'utilisation d'adsorbeurs TheraSorb - Ig avec une faible valeur scientifique, et peut donc constituer une option de traitement habituellement en combinaison avec une thérapie, en cas d'échec de tous les autres traitements standard, dans les indications suivantes :
- Transplantation rénale HLA incompatible
- Rejet humoral induit par des anticorps après transplantation rénale
- Transplantation de cellules souches hématopoïétiques AB0 incompatible
- Transplantation cardiaque rénale AB0 incompatible
- Syndrome hémolytique et urémique à E. coli O104:H4
- Myasthénie acquise/crise myasthénique
- Encéphalite induite par anticorps NMDA
- Sclérose en plaques, crises aiguës réfractaires aux stéroïdes
- Hyalinose segmentaire et focale, forme récurrente et idiopathique
- Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (syndrome pneumo-rénal de Goodpasture)
- Lupus érythémateux systémique sévère
- Syndrome antiphospholipide en cours de grossesse
- Affection de la peau pemphigoïde bulleuse
- Dermatite atopique sévère

Un bénéfice clinique indirect peut être obtenu par l'élimination d'anticorps neutralisants anti-AAV, pour permettre une thérapie génique AAV consécutive. Le titre initial anti-AAV avant l'immunoabsorption ne doit généralement pas être supérieur à 10 fois le titre seuil acceptable pour la thérapie AAV.

Groupes cibles de patients
En général, le traitement est indiqué chez les patients adultes de plus de 18 ans.
Il existe une expérience modérée pour le traitement des enfants de 7 mois à 18 ans. Chez les enfants d'un poids inférieur à 15 kg, un soin tout particulier doit être porté au volume extracorporel et à l'application d'ACD-A.
Plusieurs cas d'immunoadsorption en cours de grossesse ont été signalés, mais l'expérience globale dans ce contexte est encore très limitée. En conséquence, des traitements doivent être réalisés avec une prudence particulière après une évaluation attentive de l'indication.

Utilisateurs concernés
L'adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5 est destiné exclusivement à des utilisateurs professionnels. Les utilisateurs doivent être formés à l'utilisation de l'adsorbeur par un spécialiste applications agréé par Miltenyi avant la première utilisation. Une formation continue régulière est recommandée.

Contre-indications
- Conditions cliniques qui interdisent des variations de volume transitoires ou la perte de constituants plasmatiques autres que des chaînes légères kappa et lambda, IgG, IgA, IgM, IgE, et des complexes immuns (par ex. sérum-albumine, électrolytes), équivalant à une perte de plasma d'environ 23 % par 2 volumes de plasma du patient traité.
- Indications qui interdisent le traitement anticoagulant à l'héparine et/ou aux solutés ACD-A.
- Hypercoagulabilité.
- Infections virales, bactériennes et/ou mycotiques généralisées
- Immunodéficiences sévères (SIDA p.ex.)
- Allergies présumées aux immunoglobulines de camélidés ou à l'agarose.

Effets secondaires et interactions
- Des vertiges, maux de tête, chute de la tension artérielle, paresthésie périphérique, arythmies cardiaques, activation du complément, hypotension, saignements prolongés ou hématomes après le traitement, bradycardie, réactions allergiques de la peau ou des muqueuses, œdème, nausées/vomissements, problèmes de ponction, thrombophlébite, hypocalcémie symptomatique, crampes musculaires, fièvre avec frissons et hémolyse ont été décrits pour tous les traitements extra-corporels.
- Durant le traitement, une perte mineure et non spécifique de protéines plasmatiques ou d'électrolytes survient. Elle est due à la quantité de plasma perdue lors de chaque régénération d'un adsorbeur. La perte des constituants du plasma équivaut à une perte de plasma d'environ 23 % par volume de plasma traité deux fois. Il est donc recommandé de surveiller la chimie du sang avant et après une séance de traitement.
- Il a été observé dans certains cas d'applications pédiatriques une anémie ayant nécessité une transfusion, après des traitements répétés.
- Une activation et une élimination des thrombocytes sont possibles en raison de la méthode de séparation du plasma utilisée dans le traitement. Une baisse de la numération plaquettaire d'env. 17,5 % a été observée après traitement par 2 volumes de plasma du patient. Il est donc recommandé d'effectuer des analyses sanguines de contrôle avant et après le traitement.
- Des réactions allergiques (par ex. réaction de la peau ou des muqueuses, prurit/démangeaisons, rougeurs, urticaire, douleurs dorsales, asthme, œdème de Quincke) ne peuvent pas être exclues.
- Une thrombocytopénie induite par l'héparine et une hémolyse peuvent survenir lorsque l'héparine est administrée exclusivement en tant qu'anticoagulant.
- Pour les patients présentant des cardiopathies progressives, des traitements extra-corporels peuvent entraîner une augmentation de l'incidence de l'angine de poitrine en raison du volume de sang extra-corporel nécessaire au traitement.
- Une acidose métabolique ou des démangeaisons ne peuvent pas être exclues si les adsorbeurs ne sont pas suffisamment neutralisés. Une augmentation du pH du sang dans les limites de la normale ou une alcalose métabolique peuvent apparaître en cas d'administration de citrate comme anticoagulant. Si le métabolisme du citrate hépatique est affaibli, l'administration de citrate en tant qu'anticoagulant peut entraîner une acidose métabolique.
- Une chute accrue de la tension artérielle peut survenir lors du traitement de patients sous inhibiteur de l'ACE.
- Les anticorps humanisés (biologiques) administrés au patient seront également éliminés dans une certaine mesure à cause du principe de l'aphérèse Ig. Les anticorps d'origine non humaine (par ex. SAL de lapin) ne peuvent pas être liés par les adsorbeurs TheraSorb - Ig omni 5.
- Des interactions avec des médicaments autres que les anticorps ou composants d'anticorps n'ont pas été observées jusqu'à présent. Elles ne peuvent pourtant pas être complètement exclues.
- Taux accru d'infections.
- Chez des patients porteurs d'un accès veineux central, des cas de thromboses sur cathéter veineux central ont été rapportés.
- Bien que la ligne de restitution du plasma de la plate-forme d'aphérèse LIFE soit munie de filtres à particules, le passage de particules de moins de 5 µm de diamètre dans l'organisme du patient ne peut pas être exclu. Toutefois, aucun cas de problèmes cliniques dus au passage de particules n'a jamais été décrit ni soupçonné lors d'une aphérèse avec TheraSorb.

Des cas isolés ont été décrits avec les effets indésirables suivants :
- Paresthésie périorale et acrale ;
- Dysgueusie ;
- Baisse de l'albumine sérique ;
- Pneumonie, troubles temporaires de l'attention ;
- Des variations de courte durée des électrolytes, créatinine, hémoglobines, tests de fonctionnement hépatique ou des niveaux de fibrinogènes sont apparues. Des composants du système immunitaire peuvent aussi être affectés temporairement, avec des concentrations accrues de leucocytes, et l'activation du système de complément ;
- Douleurs abdominales.

Tout incident grave survenu en relation avec ce produit doit être signalé à Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG (voir les coordonnées indiquées), ainsi qu'à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel se trouve l'utilisateur du produit et dans lequel le patient a été traité.

Avertissements et précautions
Précautions générales
- **L'adsorbeur ne peut être réutilisé que pour le patient auquel il a été initialement attribué. En cas de non respect, il y a risque de contaminations croisées suivies d'infections.**
- **Le strict respect de mesures d'hygiène adéquates est obligatoire lors de la manipulation d'un adsorbeur afin d'éviter toute contamination microbienne et virale, par exemple lors du raccordement de l'adsorbeur au circuit de soluté extracorporel.**
- **L'adsorbeur ne doit pas être utilisé lorsque des détériorations à l'adsorbeur ou à l'emballage par film plastique rétractable sont constatées (par ex. fissures de l'enveloppe, connecteurs présentant des fuites) ou bien lorsqu'une contamination microbienne d'un adsorbeur a été détectée, ou lorsqu'une contamination virale est jugée possible.**
- **La pénétration de cellules ou particules de cellules sanguines dans l'adsorbeur doit être évitée. Afin d'éviter la formation de caillots dans le système de tubulure et l'adsorbeur, les mesures assurant l'anticoagulation et la circulation dans l'appareil doivent être maintenues pour une période prolongée.**
- **Tous les matériels ayant été en contact avec du sang ou du plasma doivent être traités en tant que matières biologiquement dangereuses conformément aux procédures standard de l'hôpital ou de l'établissement ainsi qu'aux règlementations nationales.**
- **TheraSorb - PBS-Azide est toxique et peut causer des symptômes cliniques aigus en cas d'administration accidentelle par voie intraveineuse chez le patient. Le soluté tampon de préservation doit être complètement rincé de chaque adsorbeur pendant la préparation. Il faut à cet effet appliquer le volume de rinçage indiqué ci-dessous.**
- **Pour des raisons de sécurité, nous conseillons d'attendre l'achèvement de la séance et le sevrage du patient du circuit de soluté extracorporel avant d'amener le soluté tampon de préservation PBS-Azide à la salle de traitement.**

Précautions relatives au patient
- **Il faut tenir compte d'une éventuelle thérapie d'anticoagulation à long terme ou de déficiences de coagulation lors de l'établissement du plan d'anticoagulation pour un patient individuel. Si des mélanges ACD-A (acide citrique, dextrose A) ou d'autres agents formant un complexe avec le calcium sont administrés comme anticoagulants, il faut impérativement surveiller les concentrations de calcium libre (ionisé) du patient de manière stricte et inverser toute hypocalcémie relative éventuelle en administrant du calcium par voie orale ou intraveineuse.**
- **Des mesures assurant la surveillance étroite de la circulation sanguine doivent être prises.**
- **Chez les patients qui souffrent de troubles du rythme cardiaque connus (ou en cas de suspicion d'une prédisposition), aucune thérapie d'anticoagulation à l'ACD-A ne peut avoir lieu sans évaluation rigoureuse par le médecin au préalable de la thérapie.**
- **Chez des patients où la sérologie de l'hépatite montre des résultats positifs, l'immunoadsorption des Ig doit uniquement être effectuée suite à une évaluation rigoureuse de l'indication à cause du risque d'une réactivation éventuelle de la maladie.**
- **Aucune information n'est à l'heure actuelle disponible concernant l'utilisation de TheraSorb - Ig omni 5 chez la femme allaitante. Dans de tels cas la thérapie avec TheraSorb - Ig omni 5 devrait uniquement être effectuée suite à une évaluation rigoureuse par le médecin.**
- **Lors d'un traitement chez les nourrissons ou enfants en bas âge, une attention particulière doit être portée au volume de sang extra-corporel nécessaire au traitement. Il convient de contacter le fabricant le cas échéant.**
- **Il faut veiller à une prudence extrême en cas d'allergies présumées aux immunoglobulines de camélidés ou à l'agarose.**
- **Les accès veineux du patient doivent être étroitement contrôlés afin d'éviter toute inflammation ou sclérotisation des veines ponctionnées.**

Méthode d'utilisation
L'adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5 est destiné à l'utilisation exclusive avec le plasma. Lorsque le plasma passe par l'adsorbeur, les chaînes légères, les immunoglobulines ou les complexes immuns sont spécifiquement liés à la matrice de Sépharose de l'adsorbeur par les anticorps couplés. Le plasma déplété est retourné au patient avec les cellules sanguines séparées auparavant.
Il faut deux adsorbeurs TheraSorb - Ig omni 5 (une paire d'adsorbeurs) pour le traitement d'un patient. Afin de prévenir la saturation et de maintenir la capacité de déplétion, les adsorbeurs TheraSorb sont chargés et régénérés en alternance à plusieurs reprises (= cycles). Pendant le déplacement du plasma avec le soluté NaCl et vice versa, le mélange des deux phases fluides ne peut pas être évité et conduit à l'acheminement de plasma vers les déchets. Ce type de perte de plasma croît avec le nombre de cycles de chargement et de régénération sélectionné pour une procédure. C'est pourquoi le nombre de cycles pour une séance de traitement est limité à 40 cycles maximum. Au-delà de cette limite, la perte de plasma peut être supérieure au volume admissible pour un don de plasma (650/750/850 ml pour un donneur de 50–60 kg/60–70 kg/>70 kg de poids corporel). La perte de plasma doit être prise en considération lors de la sélection du volume de chargement du plasma et du nombre de cycles de chargement.

Dans la limite de 60 cycles, le nombre de cycles et donc la durée d'une séance de traitement relèvent de la compétence du médecin traitant.
La durée d'une séance d'immunoadsorption avec TheraSorb - Ig omni 5 dépend de la concentration de l'immunoglobuline ou des chaînes légères libres, du volume de plasma du patient, et de la concentration d'immunoglobuline finale visée. Afin de réduire la concentration des Ig initiale de 60 %, il faut traiter 1,5–2,0 volumes de plasma du patient – en fonction de la valeur de départ (il y a en général 20 à 25 cycles par séance). La fréquence des séances dépend de l'indication et de l'objectif du traitement. Afin de pouvoir contrôler les résultats du traitement, la concentration de l'immunoglobuline ou des chaînes légères libres dans le plasma ou le sérum doit être mesurée avant et après chaque séance d'immunoadsorption à l'aide des adsorbeurs TheraSorb - Ig omni 5.

Il convient d'utiliser les adsorbeurs TheraSorb en combinaison avec les composants de la plate-forme d'aphérèse LIFE (fabriquée par Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) dont la liste est donnée ci-dessous. Ces composants ont été testés afin de garantir que la procédure d'aphérèse avec l'adsorbeur peut être effectuée de manière sûre et efficace. Chaque unité d'aphérèse LIFE exécute l'application avec des limites inaltérables spécifiques à l'adsorbeur pour tous les paramètres.

L'emploi de l'adsorbeur en combinaison avec des appareils ou systèmes d'autres fabricants n'a pas été testé par Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG et leur usage sûr et efficace ne peut donc pas être garanti par la société Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

En général, les spécifications concernant la qualité, la quantité, les temps et débits dans le circuit de soluté doivent être respectées pour le traitement d'un patient. Afin d'effectuer un traitement du plasma avec les adsorbeurs TheraSorb - Ig omni 5, il faut raccorder une paire d'adsorbeurs à un système extra-corporel. Ce système assure l'amorçage de l'adsorbeur, l'extraction et le retour du sang, la séparation et la perfusion du plasma par un adsorbeur. Il assure en parallèle toutes les étapes de régénération pour le second adsorbeur ainsi que la régénération finale et la préservation dans les limites des spécifications énoncées ci-après.
Le respect des formulations des solutés, des volumes d'application minimaux et des débits maximaux spécifiés par Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG est en général obligatoire.

Instructions générales de manipulation
Veuillez respecter les instructions du guide de l'utilisateur. Ci-après, vous trouvez une description sommaire des grandes étapes de manipulation. Nous attirons votre attention sur le fait que la plate-forme d'aphérèse LIFE exécute toutes les étapes automatiquement, sauf indication contraire.
Le strict respect de mesures d'hygiène adéquates est obligatoire lors de l'installation, pendant et après le traitement, afin d'éviter toute contamination microbienne et virale lors du raccordement des tubulures.
À tout moment, la pression dans l'adsorbeur doit être supérieure à la pression atmosphérique mais sans dépasser 1 bar. La différence de pression entre l'entrée et la sortie de l'adsorbeur doit rester inférieure à 700 mbar.

Préparation de la plate-forme d'aphérèse
Le patient ne devrait pas être connecté au circuit de soluté pendant la phase de préparation afin d'éviter toute pénétration accidentelle des fluides.
- Sortez l'adsorbeur du réfrigérateur et resuspendez la matrice de l'adsorbeur en « agitant » l'adsorbeur vigoureusement tout au début de la préparation. L'adsorbeur doit avoir atteint la température ambiante avant le raccordement au système de tubulure afin d'éviter des détériorations lors de l'ouverture des connecteurs.
- (premier traitement) Avant la première utilisation, vérifier l'intégrité de l'emballage par film plastique rétractable, dans la mesure où un emballage endommagé peut signaler une dégradation potentielle de l'emballage stérile. Ensuite, le nom, le prénom et la date de naissance du patient ainsi que la date de la première utilisation doivent être clairement inscrits sur chaque adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5.
- Enclenchez deux adsorbeurs dans le porte-adsorbeur.
- (à chaque traitement) Placez le porte-adsorbeur directement sur le support de montage du dispositif LIFE.
- La plate-forme est amorcée (soluté NaCl 0,9 %) avant le raccordement de l'adsorbeur afin de chasser l'air résiduel.
- Raccordez l'adsorbeur au système de tubulure. Il doit être immobilisé en position verticale à cet effet. Le flux entrant de l'adsorbeur est raccordé au connecteur de flux entrant et le flux de sortie de l'adsorbeur est raccordé au connecteur de flux de sortie du système de tubulure.
- Avant de raccorder la ligne de flux entrant du système de tubulure au flux entrant de l'adsorbeur, celle-ci doit comporter un filtre à air/particule (taille de pore 5 µm).
- Un filtre à particules avec des pores présentant une taille de 5 µm doit être présent à tout moment dans la ligne de retour de plasma du système de tubulure afin d'éviter la pénétration accidentelle de Sépharose dans le patient au cas où une membrane de retenue de l'adsorbeur serait défectueuse.
- Assurez-vous que le système de tubulure contient des chambres compte-gouttes dans la ligne de prélèvement de sang et dans la ligne de restitution de sang. Ils permettront de purger l'air.

Les chambres compte-gouttes et les filtres sont préraccordés aux systèmes de tubulure qui font partie de la plate-forme d'aphérèse LIFE.

Chaque adsorbeur est rincé avec un soluté NaCl 0,9 % stérile (au moins 1 000 mL avant la première utilisation et au moins 600 mL avant l'utilisation suivante) à un débit de 100 mL/min afin de chasser le soluté tampon de préservation.
Avant le début d'une séance, veillez à ce que tous les solutés nécessaires soient correctement raccordés et que tous les connecteurs du système de tubulure soient bien fermés pour garantir l'étanchéité. Vérifiez toutes les parties du circuit de soluté extracorporel afin de repérer des fuites éventuelles.

Préparation du patient
Suivez les instructions du guide de l'utilisateur fourni par le fabricant de l'appareil.
L'unité d'aphérèse LIFE effectuera un essai d'intégrité du système avant le raccordement du patient lors de la phase de préparation du traitement.

Exécution du traitement
Le chargement du plasma et son traitement sont effectués automatiquement par la plate-forme d'aphérèse LIFE. Les grandes étapes sont résumées par la suite.
Le plasma est acheminé par le premier adsorbeur (débits : 5 à 40 mL/min, plage de volume de chargement du plasma 100–400 mL). Le volume de chargement « standard » du plasma est de 275 mL par cycle à un débit d'environ ~30 mL/min. Il convient pourtant d'adapter le volume de chargement à la concentration pathogène en baisse pendant le traitement du patient afin d'éviter la saturation de l'adsorbeur (il faut à cet effet sélectionner <Mode de traitement automatique> sur l'unité d'aphérèse LIFE) lors de la première phase de traitement. Il convient également d'adapter le débit de sang/plasma de manière permettant d'atteindre le volume de chargement peu après la fin de la régénération de l'autre adsorbeur afin d'éviter un excédent de chargement inefficace. Lorsque le premier adsorbeur a traité un volume prédéfini de plasma, le plasma est amené jusqu'au deuxième adsorbeur pour la déplétion supplémentaire du pathogène.

Régénération
Tandis que le second adsorbeur traite le plasma, le premier adsorbeur est régénéré comme suit :

1. Les 100 mL de plasma du premier adsorbeur sont déplacés avec 100+24 mL de NaCl et retournés au patient (débit : 60 mL/min). La réduction de ce volume de déplacement va accroître la perte de plasma dans les déchets, dans cette phase de régénération.

2. L'adsorbeur est rincé avec un autre volume de 200 mL de soluté NaCl 0,9 %. Ce soluté est alors éliminé (débit : 175 mL/min).

3. Les pathogènes liés sont alors élués à l'aide d'un soluté tampon – au moins 325 mL de PA pro (ph = 1,6). Le pH acide est nécessaire à l'évacuation des pathogènes de la matrice de ligand. Le soluté est alors éliminé (débit : 140 mL/min).

4. Le soluté acide est neutralisé dans l'adsorbeur avec au moins 350 mL de soluté NaCl tamponné au phosphate (PBS : pH = 7,4, 30 mM PO_4) afin d'éliminer le pathogène non lié résiduel et de restaurer un pH physiologique. Le soluté est alors éliminé (débit : 150 mL/min).

5. Chaque adsorbeur est rincé avec au moins 225 mL de soluté NaCl 0,9 % afin d'éliminer l'excédent de phosphate (débit : 175 mL/min). L'adsorbeur est maintenant prêt pour un autre chargement de plasma et la phase de traitement.

6. Les cycles de chargement et de régénération sont répétés en alternance entre les deux adsorbeurs jusqu'à ce que le volume de plasma du patient ait été suffisamment traité afin d'obtenir la déplétion ciblée du pathogène. Le nombre de cycles de chargement est limité à 40 cycles maximum.

7. Pendant le déplacement du plasma avec le soluté NaCl et vice versa, le mélange des deux phases liquides ne peut pas être évité. Avec un volume de déplacement de 100+24 mL comme mentionné auparavant, une perte de plasma de ~27 mL par cycle peut être supposée. La perte de plasma par cycle devrait être prise en considération lors de la détermination du nombre de cycles afin de limiter la perte de plasma à un niveau cliniquement sûr pour chaque patient. Ne choisissez pas plus de 40 cycles maximum pour une procédure de traitement du plasma TheraSorb - Ig omni 5.

Manipulation après le traitement
Une fois que le traitement aura été achevé ou lors d'un abandon anticipé, le plasma se trouvant dans l'adsorbeur et le système de tubulure ainsi que le sang entier sont retournés au patient. Chaque adsorbeur rempli de plasma est rincé à l'aide d'un volume minimal de 100 mL de soluté NaCl 0,9 % (débit : pas plus de 60 mL/min) et le plasma est retourné au patient.

- Sevrez le patient du système de tubulure après la restitution.
- Si un test de contamination microbienne sur l'adsorbeur sera effectué, prélevez un échantillon présentant un volume suffisant à l'écoulement de l'adsorbeur (si les échantillons sont prélevés après la régénération finale prolongée et la préservation, ils peuvent montrer des résultats faussement négatifs à cause de l'inhibition de croissance provoquée par le soluté de préservation).

Chaque adsorbeur est finalement élué avec au moins 1000 mL de soluté PA pro (pH = 1,6) qui est éliminé par la suite (débit : 100 mL/min).
Chaque adsorbeur est alors rincé avec au moins 1000 mL de soluté tampon de préservation PBS-Azide qui est éliminé par la suite (débit : 130 mL/min). Les derniers 100 mL du tampon restent dans l'adsorbeur pour assurer la préservation.

Après avoir séparé les adsorbeurs du système de tubulure, l'écoulement et l'admission de l'adsorbeur doivent être obturés à l'aide des capuchons stériles pour connecteurs Luer Lock.
- Resuspendez la matrice de l'adsorbeur en « l'agitant » vigoureusement avant le stockage.

Stockage et durée de conservation
Jusqu'à sa première utilisation, l'adsorbeur TheraSorb - Ig omni 5 doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre +2 °C et 8 °C (entre +36 °F et +46 °F). Pour toutes les utilisations suivantes, l'adsorbeur TheraSorb - IgE doit être retourné tête en bas dans le support d'adsorbeur et conservé au réfrigérateur à une température comprise entre +2 °C et 8 °C (entre +36 °F et +46 °F). L'adsorbeur ne doit plus être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. L'adsorbeur ne doit pas être utilisé s'il est endommagé (par ex. fissures dans le logement, fuites au niveau des connecteurs) ou si une contamination microbienne est détectée.

Réutilisation
L'adsorbeur est conçu pour env. 5 séances de traitement du même patient, dans le respect des instructions d'utilisation.
Une anticoagulation insuffisante ou une régénération et préservation incorrectes peuvent causer des précipitations de plasma et colmater la matrice de l'adsorbeur. La déplétion du pathogène et la neutralisation du pH après l'élution seront alors insuffisantes. Un pH acide dans l'adsorbeur (< ph 6,5) pendant des période prolongées après la neutralisation indique une détérioration de l'adsorbeur. Il convient donc de mesurer le pH dans l'écoulement de l'adsorbeur une fois que 105 mL de soluté NaCl auront passé par l'adsorbeur pendant les cycles de traitement tardifs (attention : chez les appareils LIFE, il n'y a aucune régénération après le dernier et l'avant-dernier cycle. L'échantillonnage doit alors être fait à temps).

Garantie
L'adsorbeur est fourni stérile. La stérilité peut uniquement être garantie si l'emballage est intact lors de la livraison et jusqu'au moment où l'emballage scellé est ouvert.
La responsabilité du fabricant ne peut pas être engagée en cas de dommages provenant de tentatives de l'utilisateur d'altérer ou de réparer le produit ou encore de l'application à d'autres fins que celles prévues.
L'usage de l'adsorbeur est réservé au personnel médical qualifié et formé. Les utilisateurs doivent être formés à l'utilisation de l'adsorbeur par un spécialiste des applications agréé par Miltenyi avant la première utilisation. Une formation continue régulière est recommandée. En cas de non respect de ces instructions d'utilisation, la garantie du fabricant sera caduque.
Miltenyi Biotec ne pourra pas être tenue responsable au cas où l'adsorbeur serait utilisé avec des équipements d'aphérèse d'autres fabricants.

Composants de la plate-forme d'aphérèse LIFE 18™

Unité d'aphérèse LIFE 18		REF : 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	jeu de tubulures	REF : 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disque séparateur	REF : 330-000-038
TheraSorb - NaCl	soluté d'amorçage	REF : 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	soluté d'amorçage	REF : 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	soluté tampon de neutralisation	REF : 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	soluté tampon de neutralisation	REF : 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampon d'élution	REF : 330-000-781

Composants de la plate-forme d'aphérèse LIFE 21®

Unité d'aphérèse LIFE 21		REF : 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	jeu de tubulures	REF : 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	soluté d'amorçage	REF : 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	soluté tampon de neutralisation	REF : 330-000-682
TheraSorb - PA pro	tampon d'élution	REF : 330-000-781

Composants généraux

Grand carton d'accessoires pour adsorbeurs		REF ; 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	soluté tampon de conservation	REF : 330-000-053
ACD-A solution	solution anticoagulante	REF : 150-000-438

Pour les États-Unis : Dispositif faisant l'objet d'une investigation! Utilisation limitée par la législation fédérale (des États-Unis) à un usage expérimental ou sous approbation de la FDA. **Distribué par : Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 États-Unis | 1 800 367 6227

Rendez-vous sur **www.miltenyibiotec.com/local** pour trouver votre interlocuteur Miltenyi Biotec le plus proche.

140-005-044/03 | 2020-06 | 5/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Voor de specifieke verwijdering van menselijke immunoglobulinen IgG (subklassen IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE, die lichte ketens (lambda en kappa) bevatten, en van immuuncomplexen evenals vrije lichte ketens (lambda en kappa) van menselijk plasma

Productbeschrijving
Elk TheraSorb® - Ig omni 5 absorbeervat bevat 100 mL Sepharose™ CL-4B gesuspendeerd in een PBS-oplossing met 0,01% azide en 15% (v/v) ethanol. Twee verschillende recombinante proteïnen, die zich binden aan de constante gebieden van respectievelijk menselijke lambda en kappa lichte ketens, worden covalent gebonden aan de Sepharose matrix. De recombinante proteïnen worden geproduceerd door Saccharomyces cerevisia.

Het cilindrische omhulsel wordt vervaardigd uit polycarbonaat en is voorzien van een verbindingsstuk voor instroom en uitstroom. De instroom- en uitstroomverbindingsstukken (vrouwelijke Luer Locks) aan de boven- en onderkant van het omhulsel bevatten allebei een dubbel membraan. De absorbermatrix wordt in het cilindrische lichaam gehouden tussen de dubbele laag weefselmembranen aan de boven- en onderkant. De laterale poort is enkel voor productiedoeleinden. Het is verboden om deze poort te openen.

Beoogd doel
Het TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervat is bedoeld voor de specifieke verwijdering van menselijke immunoglobulinen IgG (subklassen IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE, die lichte ketens bevatten (lambda en kappa), en van immuuncomplexen evenals vrije lichte ketens (lambda en kappa) van menselijk plasma in extracorporele immunoadsorptieprocedures.

Toepassingsgebieden
Het TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervat is bedoeld voor gebruik in een immunoadsorptiebehandeling van ziekten waarbij pathogene immunoglobulinen, lambda of kappa lichte ketens en immuuncomplexen bijdragen aan het ontstaan of het voortschrijden van een ziekte:

Er is een positieve voordeel-risicoverhouding aangetoond door case study's met een matige wetenschappelijke waarde voor het gebruik van TheraSorb - Ig-absorbeervaten in combinatie met andere behandelingsmethoden voor de volgende indicaties:
- Idiopathische verwijde cardiomyopathie NYHA II – IV;
- Met AB0-bloedgroep incompatibele levende-donor-niertransplantatie;
- Verworven hemofilie met een inhibitor-titer tot factor VIII van meer dan 5 Bethesda-eenheden;
- Longslagaderlijke hypertensie NYHA II – III;
- Trombangitis obliterans (Ziekte van Buerger).

Er is een positieve voordeel-risicoverhouding aangetoond door case study's met een lage wetenschappelijke waarde voor het gebruik van TheraSorb Ig-absorbeervaten. Deze kunnen dus worden gebruikt als een behandelingsoptie voor de volgende indicaties, meestal binnen een combinatietherapie, als alle beschikbare standaardtherapieën hebben gefaald:
- HLA-incompatibele niertransplantatie
- Door antilichaam gemedieerde afstoting na niertransplantatie
- AB0-incompatibele hematopoëtische stamceltransplantatie
- AB0-incompatibele harttransplantatie
- Hemolytisch uremisch syndroom, door E. coli O104:H4 gemedieerd
- Myasthenia gravis/myasthenische crisis
- Door NMDA gemedieerde encefalitis
- Multiple sclerose, steroïde, moeilijk te genezen acute opflakkering
- Focale segmentale glomerulosclerose, recurrente en idiopathische vorm
- Anti-glomerulaire basale-membraanziekte (syndroom van Goodpasture)
- Ernstige systemische lupus erythematosus
- Antifosfolipide-syndroom bij zwangerschap
- Bulleuze auto-immuundermatose
- Ernstige atopische dermatitis

Een indirect klinisch voordeel kan worden bereikt door het verwijderen van neutraliserende anti-AAV-antilichamen om latere AAV-gentherapie mogelijk te maken. De initiële anti-AAV-titer vóór immunoadsorptie mag in het algemeen niet hoger zijn dan het 10-voudige van de voor AAV-therapie aanvaardbare drempeltiter.

Doelgroepen van patiënten
De behandeling wordt in het algemeen geïndiceerd voor volwassen patiënten, ouder dan 18 jaar.
Er bestaat matige ervaring met de behandeling van kinderen van 7 maanden tot 18 jaar. Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg moet bijzondere aandacht worden besteed aan het extracorporale volume en de toepassing van ACD-A.
Er zijn verschillende gevallen van immuno-adsorbtie gedurende de zwangerschap gemeld, maar de algemene ervaring in deze situatie is nog beperkt. Dientengevolge worden behandelingen uiterst voorzichtig uitgevoerd na zorgvuldige evaluatie van de indicatie.

Beoogde gebruikers
Het TheraSorb - Ig omni 5-absorbeervat is alleen bestemd voor professionele gebruikers. De gebruikers moeten gekwalificeerd zijn om het absorbeervat te gebruiken door een Miltenyi geautoriseerde toepassingsspecialist vóór het eerste gebruik. Een regelmatige herkwalificatie wordt aanbevolen.

Contra-indicaties
- Klinische toestanden die transitoire volumewijzigingen niet toelaten, of verlies van plasmabestanddelen anders dan lambda en kappa vrije lichte ketens, IgG, IgA, IgM, IgE en immuuncomplexen (bijv. serumalbumine, elektrolyten) equivalent van een plasmaverlies van circa 23% per 2-voudig verwerkt plasmavolume van de patiënt.
- Indicaties die anticoagulatie met heparine en/of ACD-A-oplossingen niet toelaten
- Trombofilie
- Algemene virale, bacteriële en/of mycotische infecties
- Ernstige immuundeficiënties (bijv. AIDS)
- Vermoedelijke allergie voor kameelachtige immunoglobulinen of agarose.

Neveneffecten en interacties
- Duizeligheid, hoofdpijn, daling van bloeddruk, perifere paresthesie, hartaritmie, complement-activatie, hypotensie, langdurig bloeden of hematoom na behandeling, bradycardie, allergische huid- of slijmvliesreactie, oedeem, misselijkheid/braken, sclerotineproblemen, tromboflebitis, symptomatische hypocalcemie, spierkrampen, koorts met bibberen en hemolyse werden beschreven voor alle extracorporale behandelingen.
- Tijdens de behandeling treedt een klein, onspecifiek verlies van plasmaproteïne of elektrolyten op. Dit wordt veroorzaakt door het plasma, dat verloren gaat naar de afvoer telkens een absorbeervat wordt geregenereerd. Het verlies van plasmabestanddelen komt overeen met een plasmaverlies van ongeveer 23% per 2-voudig behandelde plasmavolumes. Het is daarom aanbevolen om de bloedchemie voor en na een behandelsessie te bewaken.
- Bloedarmoede na herhaalde behandelingen waarbij een transfusie nodig was, werd in sommige gevallen van pediatrische toepassingen waargenomen.
- Activering en eliminatie van trombocyten is mogelijk door de methode van plasmascheiding tijdens de behandeling. Een verlaging van het aantal bloedplaatjes van circa 17,5% werd waargenomen na een 2-voudige behandeling van het plasmavolume van de patiënt. Het is daarom aanbevolen om bloedregelende maatregelen te nemen vóór en na de behandeling.
- Allergische reacties (bijv. huid- of slijmvliesreactie, pruritus/jeuk, opvlieging, urticaria, rugpijn, astma, oedeem van Quincke) kunnen niet worden uitgesloten.
- Heparine-geïnduceerde trombocytopenie en hemolyse kunnen optreden, wanneer heparine uitsluitend wordt gebruikt als anticoagulans.
- Voor patiënten met progressieve hartziekten kunnen extracorporale behandelingen leiden tot een toename van angina pectoris vanwege het extracorporale bloedvolume dat nodig is voor de behandeling.
- Een metabolische acidose of jeuk kan niet worden uitgesloten als de absorbeervaten niet voldoende geneutraliseerd zijn. Een verhoging van de pH-waarde in het bloed binnen het normale bereik of metabolische alkalose kan optreden bij het gebruik van citraat als anticoagulans. Indien het hepatische citraat metabolisme wordt verstoord, kan het gebruik van citraat als anticoagulans resulteren in metabolische acidose.
- Er kan zich een grotere daling voordoen in de bloeddruk bij het behandelen van patiënten met ACE-remmers.
- Gehumaniseerd antilichaammedicijnen (biologische geneesmiddelen) die aan de patiënt worden gegeven, zullen ook in zekere mate worden verwijderd volgens het principe van Ig aferese. Niet-menselijke antilichaammedicijnen (b.v. konijn-ATG) worden mogelijk niet gebonden door de TheraSorb - Ig omni 5-absorbeervaten.
- Interacties met medicijnen die geen antilichamen zijn of delen ervan, werden tot dusver nog niet vastgesteld, maar kunnen niet helemaal worden uitgesloten.
- Verhoogd risico op infecties.
- Bij patiënten met een centrale veneuze toegang werden gevallen van centrale lijntromboses beschreven.
- Ondanks het gebruik van partikelfilters in de plasmaretourlijn van het LIFE afereseplatform, kan het binnendringen in de patiënt van deeltjes met een diameter van minder dan 5 µm niet worden uitgesloten. Gevallen van klinische problemen bij TheraSorb aferese als gevolg van opname van deeltjes zijn nooit beschreven of vermoed.

Enkele gevallen werden beschreven met de volgende nadelige gevolgen:
- Periorale en acrale paresthesie;
- Dysgeusia;
- Afname van serumalbumine;
- Longontsteking, tijdelijke storing in de aandacht;
- Kortstondige veranderingen in elektrolyten, creatinine, hemoglobine, leverfunctietests of fibrinogeenniveaus worden aangetroffen. Immuunsysteemcomponenten kunnen ook voorbijgaande worden aangetast, met verhoogde leucocytenconcentraties, en activering van het complementsysteem;
- Abdominale pijn.

Elk ernstig incident dat zich met betrekking tot dit product heeft voorgedaan, moet worden gemeld aan Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – met gebruikmaking van de verstrekte contactinformatie – en aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gebruiker van dit product is gevestigd en waar de patiënt is behandeld.

Waarschuwingen en veiligheidsmaatregelen
Algemeen
- **Het absorbeervat mag alleen hergebruikt worden bij de patiënt waarvoor het de eerste keer werd gebruikt. Anders kunnen kruisbesmetting en latere infecties optreden.**
- **Bij het hanteren van het absorbeervat moeten strikte hygiënische maatregelen worden toegepast om microbiële en virale besmetting te voorkomen, bijvoorbeeld bij het verbinden van het absorbeervat met de extracorporale vloeistoflijn.**
- **Het absorbeervat mag niet worden gebruikt als het absorbeervat of de krimpfolie beschadigd zijn (bijv. scheuren in het omhulsel, lekkende verbindingsstukken), als microbiële besmetting van het absorbeervat werd vastgesteld of als een virale besmetting mogelijk wordt geacht.**
- **Er mogen geen bloedcellen of bloedceldeeltjes in het absorbeervat terecht komen. Om de vorming van klonters in het slangensysteem en het absorbeervat te voorkomen, mag anticoagulatie en circulatie door het toestel niet te lang stoppen.**
- **Alle stoffen die in contact zijn gekomen met bloed of plasma, moeten worden behandeld en bij het afval gedaan als biologische agentia volgens de standaard voorschriften in ziekenhuizen of zorginstellingen en nationale wetgevingen.**
- **TheraSorb - PBS-Azide is toxisch en kan acute klinische symptomen veroorzaken indien het per ongeluk via een infuus aan de patiënt wordt toegediend. De bewaarbuffer moet volledig van het absorbeervat worden afgespoeld tijdens de voorbereiding door het hieronder opgegeven spoelvolume te gebruiken.**
- **Om veiligheidsredenen mag de PBS-Azide bewaarbuffer pas in de behandelingskamer worden gebracht na afloop van de behandelingssessie en na het loskoppelen van de patiënt van de extracorporale vloeistoflijn.**

Patiënt-gerelateerd
- **Langdurige anticoagulatietherapie of coagulatiedeficiënties moeten in acht worden genomen bij de opstelling van het anticoagulatieplan voor de individuele patiënt. Indien ACD-A (acid citrate dextrose-A) of andere calciumbindende agentia worden gebruikt als antistollingsmiddelen, dan is het van cruciaal belang dat de vrije (geïoniseerde) calciumconcentratie van de patiënt zorgvuldig in de gaten wordt gehouden en dat de mogelijke relatieve hypocalcemie wordt tegengegaan door orale of intraveneuze toediening van calcium.**
- **Voorzorgsmaatregelen voor een voorzichtige bloedcirculatie worden aanbevolen.**
- **Voor patiënten met hartritmestoornissen (of het vermoeden van predispositie), mag anticoagulatie met ACD-A alleen worden toegepast na een grondige evaluatie door de arts.**
- **Bij patiënten met positieve hepatitis serologie mag Ig-immunoadsorptie alleen worden toegepast na een zeer grondig onderzoek, omdat de mogelijkheid bestaat dat de ziekte opnieuw wordt geactiveerd.**
- **Er is momenteel geen informatie beschikbaar over het gebruik van TheraSorb - Ig omni 5 bij zogende moeders. In dergelijke gevallen mag TheraSorb - Ig omni 5-therapie alleen worden toegepast na een grondige evaluatie door de arts.**
- **Bij de behandeling van baby's en zuigelingen moet in het bijzonder gelet worden op de extracorporale bloedvolumes die vereist zijn voor de therapie. In dit geval raden wij aan contact op te nemen met de fabrikant.**
- **Bijzondere voorzichtigheid is geboden, indien er een vermoeden bestaat dat de patiënt allergisch is voor kameelachtige immunoglobulinen of agarose.**
- **Toegang tot de patiënt moet aandachtig worden gecontroleerd om ontsteking en sclerotinevorming in de aders te vermijden.**

Gebruik
Het TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervat is uitsluitend ontworpen voor gebruik met plasma. Wanneer plasma door het absorbeervat loopt, worden lichte ketens, immunoglobulinen of immuuncomplexen specifiek gebonden aan de Sepharose-gebaseerde absorbeervatmatrix door de gekoppelde proteïnen. Het verarmd plasma wordt teruggevoerd naar de patiënt samen met de vooraf afgescheiden bloedcellen.
Voor de behandeling van één patiënt zijn twee TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervaten (één absorbeervatpaar) nodig. Om saturatie te vermijden en om de depletie-efficiëntie te bewaren, worden de absorbeervaten meermaals afwisselend geladen en geregenereerd (= cycli). Tijdens de verdringing van het plasma met NaCl en omgekeerd is een vermenging van beide vloeistoffasen onvermijdelijk en zal ervoor zorgen dat enig plasma verloren zal gaan. Dit type plasmaverlies stijgt met het aantal ladings- en regeneratiecycli die voor een procedure worden geselecteerd. Dientengevolge is het aantal cycli voor een behandelsessie beperkt tot maximaal 40. Boven deze limiet kan het plasmaverlies hoger zijn dan het toegestane volume voor een plasmadonatie (650/750/850 mL voor donoren met een lichaamsgewicht van 50–60 kg/60–70 kg/> 70 kg). Er dient rekening te worden gehouden met het plasmaverlies bij het selecteren van het plasmaladingsvolume en het aantal ladingscycli.

Met de limiet van 40 is het aantal cycli en dus de duur van de behandelingssessie de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

De duur van de sessie van de TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorptietherapie hangt af van de basisconcentratie immunoglobulinen of vrije lichte ketens, het plasmavolume van de patiënt en de beoogde eindconcentratie van immunoglobulinen. Om de oorspronkelijke Ig-concentratie met 60% te verminderen, worden 1,5–2,0 plasmavolumes van de patiënt verwerkt, afhankelijk van de startwaarde (20 tot 25 cycli per sessie zijn gebruikelijk). De behandelingsfrequentie hangt af van de indicatie en de doelstelling van de behandeling. Om de resultaten van de behandeling te controleren, moeten de concentraties van het immunoglobuline of de vrije lichte ketens worden gemeten vóór en na elke TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorptiesessie.

De TheraSorb absorbeervaten moeten worden gebruikt in combinatie met de componenten van het LIFE afereseplatform (geleverd door Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) zoals hieronder opgegeven. Deze componenten werden met succes getest op hun veilige en efficiënte werking bij het uitvoeren van een afereseprocedure in combinatie met het absorbeervat. Elke LIFE aferese-eenheid werkt met vaste absorberspecifieke grenswaarden voor alle parameters.

Het gebruik van het absorbeervat in combinatie met toestellen of systemen van andere fabrikanten werd niet getest door Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG en hun veilig en efficiënt gebruik kan daarom niet worden gegarandeerd door Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Algemeen moeten bij de behandeling van een patiënt de opgegeven kwaliteit, kwantiteit, timing en debieten van de vloeistoffen in de extracorporale vloeistoflijn worden nageleefd. Om een behandeling uit te voeren met de TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervaten, moeten deze paarsgewijs aan een extracorporaal systeem worden gekoppeld, dat zorgt voor het voorspoelen van het absorbeervat, het aftappen en weer inlaten van bloed, het scheiden van het plasma en de plasmaperfusie door één absorbeervat, terwijl tegelijk alle regeneratiestappen van het tweede absorbeervat en ook de uiteindelijke regeneratie en bewaring binnen de onderstaande specificaties worden beheerd.
Algemeen moeten de formuleringen van oplossingen en hun minimale volumes en maximale debieten die door Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG worden voorgeschreven, worden nageleefd.

Algemene hanteringsinstructies
Volg a.u.b. de instructies in de handleiding. Hieronder worden kort de belangrijkste gebruiksaanwijzingen beschreven. Merk op dat het LIFE afereseplatform deze stappen automatisch uitvoert, tenzij dit anders wordt beschreven.
Tijdens de opstelling voor de behandeling en de procedures erna, moeten de hygiënische maatregelen strikt worden gevolgd om microbiële en virale besmetting bij het aansluiten van de slangen te voorkomen. De druk in het absorbeervat moet zich te allen tijde boven de luchtdruk bevinden, maar mag ook niet hoger zijn dan 1 bar. Het drukverschil tussen de inlaat en de uitlaat van het absorbeervat moet onder 700 mbar blijven.

Het afereseplatform voorbereiden
Tijdens de voorbereidingsfase mag de patiënt niet verbonden zijn met de vloeistoflijn, om een ongewenste infusie van vloeistoffen te voorkomen.
- Neem het absorbeervat uit de koelkast en schud het absorbeervat krachtig om de absorbermatrix weer in suspensie te brengen als eerste stap in de voorbereiding. Het absorbeervat moet op kamertemperatuur zijn voordat het met de slangenset wordt verbonden om schade te voorkomen bij het openen van de verbindingsstukken.
- (eerste behandeling) Controleer vóór het eerste gebruik de integriteit van de krimpverpakking, aangezien een beschadigde krimpverpakking wijst op een mogelijke beschadiging van de steriele verpakking. Daarna moet elk TheraSorb - Ig omni 5-absorbeervat duidelijk worden voorzien van de achternaam, de voornaam en de geboortedatum van de patiënt en de datum van het eerste gebruik.
- Klik twee absorbeervaten in de absorberhouder.
- (elke behandeling) Plaats de absorberhouder direct in de montagebeugel van het LIFE-toestel.
- Voor het aansluiten van het absorbeervat wordt het platform voorgespoeld (NaCl 0,9% oplossing) om overblijvende lucht te verwijderen.
- Verbind het absorbeervat in een verticale en onbeweeglijke positie met de slangenset. De instroom van het absorbeervat is verbonden met de instroomlijnverbinding en de uitstroom van het absorbeervat is verbonden met de uitstroomlijnverbinding van de slangenset.
- De instroomlijn van de slangenset moet een ontluchtings-/partikelfilter bevatten (poriegrootte 5 µm) voordat deze verbonden wordt met de instroom van het absorbeervat.
- Er moet een partikelfilter met een poriegrootte van 5 µm aanwezig zijn in de plasmaretourlijn van een slangenset om te voorkomen dat per ongeluk Sepharose binnendringt in de patiënt mocht het retentiemembraan van een absorbeervat defect zijn.
- Controleer of de slangenset druppelkamers heeft in zowel de bloedafnamelijn en de bloedretourlijn als in de luchtsloten.

De druppelkamers en filters worden voorverbonden met de slangensets als deel van het LIFE afereseplatform.

Elke absorbeervat wordt aan een debiet van 100 mL/min gespoeld met een 0.9% NaCl oplossing (minstens 1000 mL voor eerste gebruik en minstens 600 mL voor elk volgend gebruik) om de bewaarbuffer te verwijderen.
Controleer voor het begin van een behandelingssessie dat alle nodige oplossingen correct zijn aangesloten en dat alle leidingen correct zijn gesloten zodat er een lekvrije verzegeling wordt bekomen. Controleer alle onderdelen van de extracorporale vloeistoflijn op lekkages.

Voorbereiden van de patiënt
Volg a.u.b. de instructies van de handleiding die door de fabrikant van het toestel werd geleverd.
De LIFE aferese-eenheid zal in de voorbereidingsfase van de behandeling een systeemintegriteitstest uitvoeren voordat het verbonden wordt met de patiënt.

Behandeling
De plasmalading en verwerking worden automatisch uitgevoerd door het LIFE afereseplatform. Hieronder worden kort de belangrijkste stappen samengevat.
Het plasma wordt door het eerste absorbeervat geleid (debiet: 5 tot 40 mL/min, bereik plasmaladingsvolume 100–400 mL). Een geschikt "standaard" plasmaladingsvolume is 275 mL voor elke cyclus met een debiet van ~ 30 mL/min., maar wij bevelen aan om het ladingsvolume aan te passen aan de dalende pathogeenconcentratie van de patiënt in de loop van de behandelingssessie, om saturatie van het absorbeervat in de vroege behandelingsfase te voorkomen (dit is mogelijk door <automatic treatment mode> te selecteren op de LIFE aferese-eenheid). Wij bevelen ook aan om de bloed/plasmastroom zo aan te passen dat het ladingsvolume wordt bereikt kort nadat de regeneratie van het andere absorbeervat is afgelopen, om een inefficiënte overbelasting te voorkomen. Als het eerste absorbeervat een bepaald volume plasma heeft verwerkt, wordt het plasma doorgestuurd naar het tweede absorbeervat voor verdere pathogeendepletie.

Regeneratie
Terwijl het tweede absorbeervat het plasma verwerkt, wordt het eerste absorbeervat als volgt geregenereerd:

1. 100 mL plasma in het eerste absorbeervat wordt verdrongen met 100+24 mL NaCl en terug in de patiënt gelaten (debiet: 60 mL/min). Het verlagen van dit verdringingsvolume verhoogt in deze fase van de regeneratie het verlies van plasma naar de afvoer.
2. Het absorbeervat wordt gespoeld met een bijkomend volume van 200 mL 0,9% NaCl oplossing, die dan wordt afgevoerd (debiet: 175 mL/min).
3. Gebonden pathogenen worden dan geëlueerd met minstens 325 mL PA pro buffer (pH = 1,6). De zure pH is nodig om de pathogenen uit de ligandmatrix vrij te maken. De oplossing wordt afgevoerd (debiet: 140 mL/min).
4. De zure oplossing wordt geneutraliseerd in het absorbeervat met minstens 350 mL fosfaat-gebufferde NaCl (PBS; pH = 7,4; 30 mM PO_4) om overblijvende ongebonden pathogenen te verwijderen en de fysiologische pH te herstellen. De oplossing wordt afgevoerd (debiet: 150 mL/min).
5. Elk absorbeervat wordt gespoeld met minstens 225 mL 0,9% NaCl oplossing om overtollig fosfaat te verwijderen (debiet: 175 mL/min) De absorbeervaten zijn nu gereed voor een nieuwe plasmalading en verwerkingsfase.
6. De lading- en regeneratiecycli worden afwisselend herhaald tussen de twee absorbeervaten tot het plasmavolume van de patiënt voldoende werd behandeld om de beoogde pathogeendepletie te bereiken. Het aantal ladingscycli is beperkt tot maximaal 40 cycli.
7. Tijdens de verdringing van het plasma met NaCl en omgekeerd is een vermenging van beide vloeistoffasen onvermijdelijk. Met het hoger vermelde verdringingsvolume van 100+24 mL, wordt een plasmaverlies van ~27 mL per cyclus aangenomen. Dit plasmaverlies per cyclus moet in acht worden genomen bij het bepalen van het aantal cycli om het plasmaverlies binnen klinisch veilige grenzen te houden voor elke patiënt. Kies niet meer dan maximaal 40 cycli voor een TheraSorb - Ig omni 5 plasmabehandelingsprocedure.

Nabehandelingsprocedures
Nadat een behandeling werd voltooid of voortijdig werd afgebroken, worden het plasma in het absorbeervat en in de slangenset en het volledige bloed aan de patiënt teruggegeven. Elk absorbeervat dat met plasma gevuld is, wordt gespoeld met een minimumvolume van 100 mL 0,9% NaCl oplossing (debiet: niet meer dan 60 mL/min) en het plasma wordt teruggegeven aan de patiënt.

- Na de reïnfusie, moet de patiënt van de slangenset worden losgekoppeld.
- Indien een microbiële besmettingstest in het absorbeervat moet worden uitgevoerd, neemt u een monster met voldoende volume van de afvoeropening van het absorbeervat (monsters die worden genomen na een uitgebreide regeneratie en bewaring leiden mogelijk tot fout-negatieve resultaten door de groeiremmende effecten van de bewaringsoplossing).

Elk absorbeervat wordt uiteindelijk met minstens 1000 mL PA pro (pH = 1,6) geëlueerd en de elutie wordt afgevoerd (debiet: 100 mL/min).
Daarna wordt elk absorbeervat gespoeld met minstens 1000 mL PBS-Azide bewaarbuffer, die dan wordt afgevoerd (debiet: 100 mL/min). De laatste 50 mL van de buffer worden in het absorbeervat gehouden om de bewaring te garanderen.

Na het loskoppelen van de absorbeervaten van de slangenset worden de in- en uitstroomopeningen van elk absorbeervat gesloten met de bijhorende Luer Lock afsluitdopjes.
- Breng de absorbermatrix vóór de opslag weer in suspensie door het absorbeervat krachtig te schudden.

Opslag en houdbaarheid
Tot het eerste gebruik moet het TheraSorb - Ig omni 5 absorbeervat worden bewaard in de koelkast op een temperatuur van +2 °C tot +8 °C (+36 °F tot +46 °F). Bij elk volgend gebruik moet het absorbeervat, in de absorberhouder geplaatst, ondersteboven in de koelkast worden bewaard op een temperatuur van +2 °C tot +8 °C (+36 °F tot +46 °F). Het absorbeervat mag niet worden gebruikt na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket. het absorbeervat mag niet worden gebruikt als het beschadigd is (bijv. barsten in het omhulsel, lekkende verbindingsstukken) of als er microbiële besmetting wordt gedetecteerd.

Hergebruik
Het absorbeervat is ontworpen voor 5 behandelingssessies voor één en dezelfde patiënt, indien alle voorschriften worden gevolgd.
Onvoldoende anticoagulatie en een incorrecte regeneratie en bewaring kunnen ertoe leiden dat plasma neerslaat en de absorbermatrix blokkeert, waardoor onvoldoende pathogeendepletie optreedt en de pH wordt geneutraliseerd na elutie. Een zure pH in het absorbeervat (< pH 6,5) gedurende lange tijd na neutralisatie is een indicatie dat het absorbeervat is aangetast. Wij bevelen aan om de pH te meten in de absorbeervat-uitloop nadat 105 mL NaCl oplossing door het absorbeervat is gevloeid in de latere cycli van de behandeling (opgelet: op LIFE toestellen is er geen regeneratie na de laatste en de voorlaatste cyclus; het nemen van een monster moet dus op tijd gebeuren).

Garantie
Het absorbeervat wordt steriel geleverd. Daarom is de steriliteit alleen gegarandeerd wanneer de verpakking intact is bij de levering en slechts tot het ogenblik dat de verpakking wordt geopend.
De fabrikant wijst elke aansprakelijkheid af voor schade die kan ontstaan wanneer de gebruiker probeert om het product aan te passen of te repareren of toe te passen voor andere doeleinden dan de beoogde. Het absorbeervat mag alleen worden gebruikt door voldoende gekwalificeerd en opgeleid medisch personeel.
De gebruikers moeten gekwalificeerd zijn om het absorbeervat te gebruiken door een Miltenyi geautoriseerde toepassingsspecialist vóór het eerste gebruik. Een regelmatige herkwalificatie wordt aanbevolen. Door het niet naleven van deze instructies vervalt de garantie van de fabrikant.
Miltenyi Biotec wijst elke aansprakelijkheid af voor het gebruik van het absorbeervat in combinatie met aferese- uitrusting van andere fabrikanten.

Componenten van het LIFE 18™ afereseplatform

LIFE 18 Aferese-eenheid		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	slangenset	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disk separator	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	priming-oplossing	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	priming-oplossing	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	neutralisatiebuffer	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	neutralisatiebuffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elutiebuffer	REF: 330-000-781

Componenten van het LIFE 21® afereseplatform

LIFE 21 Aferese-eenheid		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	slangenset	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	priming-oplossing	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	neutralisatiebuffer	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elutiebuffer	REF: 330-000-781

Algemeen

Groot accessoirepakket voor het adsorber		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	bewaarbuffer	REF: 330-000-053
ACD-A oplossing	anticoagulatie-oplossing	REF: 150-000-438

Voor de VS: Hulpmiddel voor onderzoek! Beperkt door de federale (of Amerikaanse) wet op het gebruik voor onderzoek (Law to Investigational Use) of op grond van een FDA-goedkeuring. **Gedistribueerd door: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Bezoek **www.miltenyibiotec.com/local** voor uw dichtstbijzijnde contactpersoon voor Milteny Biotec.

140-005-044/03 | 2020-06 | 6/11

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

İmmunoglobin IgG (altsınıfları IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE içeren insan lambda ve kappa hafif zincirinin, immun komplekslerin ve yanı sıra serbest lambda ve kappa hafif zincirlerinin insan plazmasından spesifik olarak atılması içindir

Ürün açıklaması
Her bir TheraSorb® - Ig omni 5 adsorberi, PBS solüsyonunda %0,01 azit ve %15 (v/v) etanol asılı 100 mL Sepharose™ CL-4B içerir. İnsan lambda ve kappa hafif zincirlerinin sabit bölgelerine sırayla bağlanan iki farklı rekombinant protein, Sepharose matriksine kovelent olarak bağlanmıştır. Rekombinant proteinler, Saccharomyces cerevisiae tarafından üretilir.

Silindrikal gövde, bir giriş ve sızma konnektörü ile donatılmış polikarbonattan oluşur. Gövdenin en üst ve en altındaki giriş ve sızma konnektörlerinin (dişi Luer Lock'lar) her biri çift zarla donatılmıştır. Adsorber matriksi, en üst ve en alt taraftaki çift katman doku zar arasındaki silindrikal korpusta tutulur.
Lateral port, sadece üretim amaçlıdır. Bu portu açmak yasaktır.

Kullanım amacı
TheraSorb - Ig omni 5 adsorberi immunoglobin IgG (altsınıfları IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE içeren insan lambda ve kappa zincirlerinin, immun komplekslerin ve bunların yanısıra sıra serbest lambda ve kappa hafif zincirlerinin ekstrakorporel immunoadsorbsiyon prosedürleri kapsamında insan plazmasından spesifik olarak atılması amacıyla kullanılır.

Uygulama alanları
TheraSorb - Ig omni 5 adsorberi patojenik immunoglobinlerin, lambda veya kappa hafif zincirlerinin ve immun komplekslerin hastalığın başlangıcına ya da seyrine, aşağıdaki durumlar dahil olup bunlarla sınırlı olmayacak şekilde sebep olduğu hastalıkların immunoadsorbsiyon tedavisi için kullanılır:

TheraSorb - Ig adsorberlerin aşağıdaki endikasyonlarda diğer tedavi modları ile birlikte kullanımına yönelik olarak orta derecede bilimsel değere sahip klinik denemeler veya vaka serileri ile pozitif bir fayda-risk oranı gösterilmiştir:
- İdiopatik dilate kardiyomiyopati NYHA II – IV;
- AB0 kan grubu uyumsuz canlı donör böbrek transplantasyonu;
- Hemofili, Faktör VIII´e karsi inhibitör titresi Bethesda birimi 5´in üzerinde olan;
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon NYHA II – III;
- Tromboanjit obliterans (Morbus Winiwarter-Burger).

TheraSorb Ig adsorberlerinin kullanımı için düşük bilimsel değere sahip vaka serileri ile pozitif bir fayda-risk oranı gösterilmiştir ve bu nedenle, eğer mevcut tüm standart tedaviler aşağıdaki endikasyonlarda başarısız olursa, genellikle bir kombinasyon tedavisinde bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir:
- HLA uyumsuz böbrek transplantasyonu
- Böbrek transplantasyonundan sonra antikora bağımlı nakil rejeksiyonu
- AB0 uyumsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonu
- AB0 uyumsuz kalp transplantasyonu
- Hemolitik üremik sendrom, E. coli O104:H4'e bağımlı
- Miyastenya gravis/miyastenik kriz
- NMDA'ya bağımlı ensefalit
- Multipl skleroz, steroid refrakter akut alazlanma
- Fokal segmental glomeruloskleroz, reküran ve idiopatik form
- Antiglomerular bazal membran hastalığı (Goodpasture sendromu)
- Şiddetli sistemik lupus eritematoz
- Gebelikte antifosfolipid sendromu
- Otoimmün büllöz deri hastalığı
- Şiddetli atopik dermatit

Bir sonraki AAV gen terapisini mümkün kılmak için nötrleştirici anti-AAV antikorlarının çıkarılmasıyla dolaylı bir klinik fayda elde edilebilir. İmmünoadsorpsiyon öncesi ilk anti-AAV titresi, genel olarak AAV tedavisi için kabul edilebilir eşik titresinin 10 katından daha yüksek olmamalıdır.

Hedef hasta grupları
Tedavi, genel olarak 18 yaş üstü yetişkin hastalarda planlanmaktadır.
7 ay ile 18 yaş arasındaki çocukların tedavisi için orta düzeyde deneyim mevcuttur. Vücut ağırlığı 15 kg'ın altında olan çocuklarda ekstrakorporeal hacim ve ACD-A uygulaması konusunda özel dikkat gösterilmelidir. Hamilelik süresince çeşitli immünoadsorbsiyon vakaları rapor edilmiştir ancak bu bağlamda genel deneyim hâlâ çok kısıtlıdır. Bu nedenle, tedaviler endikasyonlar dikkatli biçimde değerlendirildikten sonra özel ihtimam göstererek yapılmalıdır.

Hedef kullanıcılar
TheraSorb - Ig omni 5 adsorber yalnızca profesyonel kullanıcılar tarafından kullanılmalıdır. Kullanıcılar, ilk kullanım öncesinde yetkili Miltenyi uygulama uzmanı tarafından adsorberin kullanımı hakkında eğitilmelidir. Düzenli olarak tekrarlayan eğitimler verilmesi önerilir.

Kontraendikasyonları
- Gecici hacim degisikligi ya da plazma bilesiklerinin kaybi (lamdba ve kappa serbest zincir, IgG, IgA, IgM, IgE ve immunkompleksler (ör. Serumalbumin, elektrolitler) harici ve 2 kat islenmis hasta plazma hacminin %23 den daha fazla plazma kaybi.
- Heparin ve/veya ACD-A solüsyonları kullanarak antikoagülasyonu önleyen endikasyonlar
- Hiperkoagülabilite
- Yaygın viral, bakteriyel ve/veya mikotik enfeksiyonlar,
- Ağır immün yetmezlikler (örn. AIDS),
- Deve antikorlarına ya da agaroza karşı alerji şüphesi.

Yan etkileri ve etkileşimleri
- Tüm ekstrakorporal tedaviler için baş dönmesi, bağ ağrısı, kan basıncında düşme, periferik parestezi, kardiyak aritmi, komplement aktivasyonu, yüksek tansiyon, tedavi sonrası uzun süreli kanama ya da hematom, bradikardi, alerjik cilt ya da mukoza reaksiyonu, ödem, bulantı/kusma, ponksiyon sorunları, tromboflebit, semptomatik hipokalsemi, kas krampları, titreme ile seyreden ateş ve hemoliz tanımlanmıştır.
- Tedavi süresince minör, belirsiz plazma protein ya da elektrolit kaybı görülür. Buna plazma neden olmaktadır, bu da adsorber her rejenere edildiğinde atığa kaybedilecektir. Plazma bileşenlerinin kaybı 2 kat işlem gören plazma hacmi başına yaklaşık %5 oranında bir plazma kaybına eşittir. Bu nedenle, tedavi oturumu öncesinde ve sonrasında kan kimyasının izlenmesi önerilir.
- Bazı pediatrik uygulama vakalarında transfüzyon gerektiren tekrarlı tedavilerden sonra anemi gözlenmiştir.
- Tedavide uygulanan plazma ayrıştırma yönetiminden dolayı trombosit aktivasyonu ve eliminasyonu mümkündür. Hasta plaszma hacminin 2 katinin üstünde aferetik tedavi uygulama durumunda trombisit sayidinda yaklasik %17,5 düsüs gözlenmistir. Bu nedenle, kan kontrolü ölçümlerinin tedaviden önce ve sonra yapılması önerilir.
- Alerjik reaksiyonların (ör. cilt veya mukoza reaksiyonu, prutit/kaşıntı, akıntı, ürtiker, sırt ağrısı, astım, Quinke ödemi) görülme ihtimali vardır.
- Heparin, yalnızca antikoagülan olarak kullanıldığında, heparin indüklemeli trombositopeni ve hemoliz meydana gelebilir.
- İlerleyici kalp hastalıkları olan hastalarda, ekstrakorporal tedaviler, tedavi için gerekli ekstrakorporal kan hacminden dolayı anjina pektoriste bir artışa neden olabilir.
- Adsorberlerin yetersiz olarak nötralize edildiği durumlarda metabolik asidoz ya da kaşıntı görülebilir. Antikoagülan olarak sitrat kullanılması ile kan pH'ında normal aralıkta artış ya da metabolik alkaloz meydana gelebilir. Hepatik sitrat metabolizması bozulursa antikoagülan olarak sitrat kullanımı metabolik asidoz ile sonuçlanabilir.
- Hastaların ACE inhibitör ilaç tedavisi gördüğü durumlarda kan basıncında yüksek bir azalma görülebilir.
- Hastaya verilen humanize edilmis antikor ilaçlar (biyolojikaller) Ig aferez prensibine bağlı olarak kısmen vücuttan atılacaktır. Bu muhtemelen humanize olmayan hayvansal antikor tedavisi icin (ör. tavsan ATG) gecerli degildir.
- Antikor veya bunların bir parçası olmayan ilaçlar ile etkileşimler, şimdiye kadar görülmemiştir; ancak bu etkileşimlerin görülme ihtimali vardır.
- Artan enfeksiyon oranı.
- Merkezi venöz girişi olan hastalarda merkezi hat tromboz vakaları tanımlanmıştır.
- LIFE aferez platformunun plazma dönüş hattında partikül filtreleri kullanılmasına rağmen, hastaya 5 µm çaptan daha küçük partikül girişi hesaba katılmalıdır. TheraSorb aferezde, partikül alımı nedeniyle daha önce klinik sorun vakaları tanımlanmamış ya da şüphe edilmemiştir.

Şu yan etkileri içeren tekil vakalar tanımlanmıştır:
- Perioral ve akral parestezi;
- Dizguzi;
- Serum albumin azalışı;
- Pnömoni, geçici dikkat bozukluğu;
- Kısa süreli elektrolit, kreatinin, hemoglobin, akciğer işlev testleri ya da fibrinojen seviyeleri değişiklikleriyle karşılaşılmaktadır. Lökositoz, immünsistem degerlerinde yükselis veya düsüs ve komplementer sistemin aktivasyonu ile geçici olarak etkilenebilir;
- Abdominal ağrısı.

Bu ürünle ilgili olarak meydana gelen herhangi bir ciddi durum verilen iletişim bilgisini kullanarak Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG firmasına ve bu ürünün kullanıcısının bulunduğu ve hastanın tedavi edildiği üye ülkenin yetkili makamına bildirilmelidir.

Uyarılar ve önlemler
Genel
- **Adsorber, yalnızca ilk etapta kullanılması tahsis edilen hasta tarafından tekrar kullanılmalıdır. Aksi halde, çapraz bulaşmalar ve daha sonra ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar görülebilir.**
- **Mikrobik ve viral bulaşmanın önlenmesi için adsorberi kullanırken örneğin ekstrakorporal sıvı yolu ile bağlarken uygun hijyenik önlemlere sıkı sıkıya bağlı kalınmalıdır.**
- **Adsorber, adsorber veya shrink ambalajın zarar gördüğü (örn. yuvada catlamalar, sızdıran konektörler) veya adsorberde mikrobik bulaşma tespit edildiği veya viral bulaşma olasılığı olan durumlarda kullanılmamalıdır.**
- **Adsorbere bir kan hücresinin veya kan hücresi partiküllerinin girmesine izin verilmemelidir. Tüp sisteminde ve adsorberde kan pıhtılaşmasını önlemek için antikoagülasyon ve cihaz sirkülasyonu, uzun bir süre boyunca kesilmemelidir.**
- **Kan veya plazma ile temas eden tüm malzemeler, standart hastane veya kurumsal gereklilikler ve ulusal mevzuat uyarınca biozehirli malzeme olarak işlem görmelidir ve imha edilmelidir.**
- **TheraSorb - PBS-Azide toksiktir ve kazara hastaya verilmesi durumunda akut klinik semptomlara neden olabilir. Koruyucu tampon solüsyonu, aşağıda belirtilen durulama hacimleri uygulanarak preperasyon esnasında adsorberden tamamen yıkanmalıdır.**
- **Güvenlik nedenlerinden dolayı, PBS-Azide koruyucu tampon solüsyonu, yalnızca tedavi seansının tamamlanmasının ve ekstrakorporal sıvı yolunun hastadan çıkarılmasının ardından tedavi odasına getirilmelidir.**

Hasta ile ilgili
- **Uzun dönem antikoagülasyon tedavisi veya kan pihtilasmasi ile ilgili hastaliklarda, her bir hasta için antikoagülasyon planı oluşturuken dikkate alınmalıdır. ACD-A (asit sitrat dekstroz-A) veya diğer kalsiyum kompleks olusturan maddelerin antikoagülant olarak kullanılması durumunda, hastanın bağımsız (iyonize) kalsiyum konsantrasyon seviyesinin dikkatle görüntülenmesi ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası bir hipokalseminin oral ya da intravenöz yolla kalsiyum verilmesiyle önlenmesi çok önemlidir.**
- **Kan dolaşımının dikkatli bir şekilde gözetimi için önleyici tedbirler alınması önerilir.**
- **Bilinen kalp ritm bozuklukları (veya şüpheli yatkınlıkları) olan hastalar için doktor tarafından yalnızca detaylı bir değerlendirme yapıldıktan sonra ACD-A kullanılarak antikoagülasyon uygulanmalıdır.**
- **Pozitif hepatit serolojisi olan hastalarda, Ig immunoadsorbsiyonu, hastalığın reaktivasyonu ihtimalinden dolayı yalnızca son derece detaylı bir endikasyon değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.**
- **TheraSorb - Ig omni 5 adsorber tekrar kullanilmalidir. Koruma olmadigindan depolama nedeniyle matrikse muhtemel bir mikrobiyal bulasmasi hastada enfeksiyona yol acabilir.**
- **Bebeklerin ve yeni doğanların tedavisinde, tedavi için gerekli ekstrakorporal kan hacminin belirli bir kısmı alınmalıdır. Bu durumda, üreticiye danışılması önerilir.**
- **Deve immunoglobinlerine ya da agaroza karşı alerji şüphesi durumunda özel dikkat gösterilmelidir.**
- **Damarların iltihaplanması ya da sertleşmesinin önlenmesi için damar erisimi dikkatli olarak görüntülenmelidir.**

Kullanım yöntemi
TheraSorb - Ig omni 5 adsorberi, yalnızca plazma ile kullanılmak için tasarlanmıştır. Plazma adsorberden geçerken, hafif zincirler, immunoglobinler ya da immun kompleksler bağlı proteinler tarafından Sepharose tabanlı adsorber matriksine belirli bir biçimde bağlanır. Azaltılmış plazma, daha önce ayrıştırılmış kan hücreleri ile beraber hastaya geri verilir.
Bir hastanın tedavisi için iki adet TheraSorb - Ig omni 5 adsorberi (bir adsorber çifti) gerekir. Doygunluğun önlenmesi ve deplesyon etkisinin sürdürülmesi için adsorberler sırasıyla yüklenir ve birkaç kez (= devir) rejenere edilir. Plazmanın NaCl ile birlikte deplesyon, iki sivininda karsilikli olarak evresinin karışması önlenemeyebilir ve bir miktar plazmanın atığa yönlendirilmesine neden olur. Bu tür plazma kaybı, bir prosedür için seçilmiş olan yükleme ve rejenerasyon çevrimleri sayısı ile artar. Bu nedenle, tedavi oturumu için döngü sayısı en fazla 40 ile sınırlandırılmıştır. Bu sınırın üzerinde, plazma kaybı plazma bağışı için izin verilen hacimden yüksek olabilir (50–60 kg/60–70 kg/>70 kg vücut ağırlığına sahip donör için 650/750/850 mL). Plazma yükleme hacmini ve yükleme çevrimleri sayısını seçerken plazma kaybı dikkate alınmalıdır.

40 sınırı ile, döngü sayısı ve buna göre tedavi seans süresi, uzman doktorun sorumluluğundadır.

TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorbsiyon tedavisinin seans süresi, immunoglobin ya da serbest hafif zincirlerin konsantrasyon referans değerine, hastanın plazma volümüne ve hedeflenen immunoglobin nihai nokta konsantrasyonuna bağlıdır. İlk Ig konsantrasyonunu %60 azaltmak için, başlangıç değeriyle bağlantılı olarak (çoğunlukla seans başına 20–25 devir arası) hastanın 1,5–2,0 plazma volümü işleme alınır. Tedavi seans sıklığı endikasyona ve tedavi hedefine bağlıdır. Tedavi sonuçlarının kontrol edilebilmesi için, serum veya plazmadaki immunoglobin ya da serbest hafif zincir konsantrasyonları her bir TheraSorb - Ig omni 5 immunoadsorbsiyon seansından önce ve sonra ölçülmelidir.

TheraSorb adsorber, aşağıda listelendiği gibi LIFE aferez platformu bileşenleri ile (Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG tarafından temin edilir) birlikte kullanılmalıdır. Bu bileşenler, adsorber ile birlikte güvenli ve etkili bir aferez prosedürü gerçekleştirmek için test edilmiştir. Her LIFE aferez ünitesi, tüm parametreler için değiştirilemez adsorber spesifik limitleri ile uygulamayı gerçekleştirir.

Adsorberin, diğer üreticilerin cihazları ya da sistemleri ile birlikte kullanılırlığı Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG tarafından test edilmemiştir ve güvenli ve verimli kullanımı Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG tarafından garanti edilemez.

Genel olarak bir hasta tedavisi için belirtilen nitelik, nicelik, zamanlama ve ekstrakorporal sıvı yolundaki sıvıların akış hızları gözlemlenmelidir. TheraSorb - Ig omni 5 adsorber ile bir plazma tedavisi gerçekleştirmek için adsorber çift olarak ekstrakorporal sisteme bağlanmalıdır. Bu sistem, adsorberin priming işlemini, kanın çekilip verilmesini, plazma ayrışmasını ve perfüzyonunu bir adsorber aracılığıyla kontrol eder, aynı zamanda da aşağıda verilen spesifikasyonlar dahilinde ikinci adsorber için son rejenerasyon ve koruma gibi tüm rejenerasyon adımlarını kontrol eder.
Genel olarak solüsyon formülasyonlarının ve bunların Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG tarafından belirlenen minimum uygulama hacimlerinin ve maksimum akış hızlarının kullanılması zorunludur.

Genel kullanım talimatları
Lütfen kullanma kılavuzundaki talimatlara uyun. Temel kullanım adımları aşağıda kısaca açıklanmıştır. Lütfen, LIFE aferez platformunun, aksi belirtilmedikçe adımları otomatik olarak yerine getirdiğini göz önünde bulundurun.
Tüpleri bağlarken mikrobik ve viral bulaşmanın önlenmesi için kurulum, tedavi ve tedavi sonrası işlemler süresince hijyenik önlemlere sıkı sıkıya bağlı kalınmalıdır.
Adsorber içindeki basınç her zaman atmosferik basıncın üzerinde olmalı ancak 1 bar'ı geçmemelidir. Adsorberin içi ve dışı arasındaki basınç farkı 700 mbar'ın altında kalmalıdır.

Aferez platformunun hazırlanması
Hazırlık aşaması esnasında, kazara sıvı girişini önlemek için hasta sıvı yoluna bağlanmamalıdır.
- Hazırlığın başında adsorberi soğutucudan çıkarın ve adsorberi iyice "çalkalayarak" matriksini tekrar sarkıtın. Tubing setine bağlamadan önce, konnektörleri açarken hasardan kaçınmak için adsorber oda sıcaklığında bulunmalıdır.
- (ilk tedavi) İlk kullanımdan önce shrink ambalajın bütünlüğünü kontrol edin çünkü hasarlı bir shrink ambalaj, steril ambalajın bozulmuş olabileceğini gösterir. Ardından, her bir TheraSorb - Ig omni 5 adsorberi üzerine hastanın soyadı, adı, doğum tarihi ve ilk kullanım tarihi okunaklı bir şekilde yazılmalıdır.
- Adsorber tutucuya iki adsorber takın.
- (her tedavi) Adsorber tutucuyu doğrudan LIFE cihazının montaj braketinin içine yerleştirin.
- Adsorberi bağlamadan önce, platform adsorber içinde kalan havayı dışarı atmaya hazırlanır (%0,9 NaCl solüsyonu).
- Adsorberi dik ve sabit bir pozisyonda tubing setine bağlayın. Adsorber girişi, tubing setinin giriş hattı konnektörü, adsorber cikisi da geri verme hatti konnektörü ile bağlıdır.
- Tubing seti giriş hattında, adsorber girişine bağlanmadan önce bir hava çıkarma/partikül filtresi (gözenek boyutu 5 µm) bulunmalıdır.
- Bozuk bir adsorberde zar tutulması durumunda hastaya kazara Sepharose girişini önlemek için tubing setinin plazma dönüş hattında 5 µm boyutunda bir gözeneği olan bir partikül filtresi daima mevcut olmalıdır.
- Tubing setinin, kan çekme ve geri verme hatlarında hava olmasi ihtimaline karsi damla hazneleri içerdiğinden emin olun.

Damla hazneleri ve filtreler LIFE aferez platformunun bir parçası olarak tubing setine önceden bağlanmıştır.

Her bir adsorber, koruma tamponu çıkarmak için steril %0,9 NaCl solüsyonu (ilk kullanımdan önce en az 1000 mL ve her bir kullanımdan önce en az 600 mL) ile 100 mL/dak'lık bir akış hızında temizlenir.
Tedavi seansına başlamadan önce gerekli tüm solüsyonların doğru bir şekilde yerleştirildiğinden ve tüp bağlantılarının sızdırmazlık oluşturacak biçimde doğru bir şekilde kapatıldığından emin olun. Sızdırma belirtileri için ekstrakorporal sıvı yolunun tüm parçalarını kontrol edin.

Hastanın hazırlanması
Lütfen cihaz üreticisi tarafından temin edilen kullanma kılavuzu talimatlarına uyun.
LIFE aferez ünitesi, hasta bağlanmadan önce tedavinin hazırlık aşamasında bir sistem bütünlük testi uygulayacaktır.

Tedavi seyri
Plazma yüklenmesi ve işlenmesi LIFE aferez platformu tarafından otomatik olarak gerçekleştirilir. Temel adımlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.
Plazma birinci adsorber üzerinden yönlendirilir (akış hızları: 5 ila 40 mL/dak, plazma yükleme hacmi aralığı 100–400 mL). Uygun bir "standart" plazma yükleme volümü ilk döngüde ~ 30 mL/dak akış hızıyla 275 mL'dir, yine de, tedavinin erken aşamasında adsorber satürasyonunu önlemek için yükleme hacminin, bir tedavi seansı boyunca hastanın azalan patojen konsantrasyonuna uygun olması önerilir (bu, LIFE aferez ünitesi üzerindeki <otomatik tedavi modu> seçilerek yapılır). Ayrıca, etkisiz aşırı yüklemeyi önlemek için kan / plazma akışının, yükleme hacmine, diğer adsorberin rejenerasyon işlemi bittikten kısa süre sonra ulaşılacak şekilde ayarlanması önerilir. İlk adsorber plazmanın belirtilen hacim işledikten sonra, sonraki patojen boşaltımı için plazma ikinci adsorbere yönlendirilir.

Rejenerasyon
İkinci adsorber plazmayı işlerken, ilk adsorber şu şekilde rejenere edilir:

1. İlk adsorberdeki plazmanın 100 mL'si 100+24 mL NaCl ile çıkartılır ve hastaya geri verilir (akış hızı: 60 mL/dak). Çıkartma hacminin düşürülmesi, rejenerasyonun bu fazında plazmanın atığa kaybını artıracaktır.

2. Adsorber 200 mL %0,9 NaCl solüsyonu ile yıkanır ve atığa yönlendirilir (akış hızı: 175 mL/dak).

3. Bağlı patojenler minimum 325 mL PA pro tamponu ile (pH = 1,6) ayrılmıştır. Patojenleri ligand matriksinden tahliye etmek için asidik pH değeri gereklidir. Ardından solüsyon atığa yönlendirilir (akış hızı: 140 mL/dak).

4. Kalan serbest patojeni dışarı atmak ve fizyolojik bir pH değerinin tekrar sağlanması için asidik solüsyon, minimum 350 mL fosfat tamponlu NaCl (PBS: pH = 7,4, 30 mM PO_4) ile adsorberde nötrleştirilir. Ardından solüsyon atığa yönlendirilir (akış hızı: 150 mL/dak).

5. Fazla fosfatı atmak için her adsorber minimum 225 mL %0,9 NaCl solüsyonu ile (akış hızı: 175 mL/dak) yıkanır. Adsorber, diğer bir plazma yüklenme ve işlenme safhası için artık hazırdır.

6. Hastanın plazma hacmi, hedeflenen patojen boşaltımını gerçekleştirmeye yetecek düzeyde işleninceye kadar, yükleme ve rejenerasyon çevrimleri iki adsorber arasında sırayla tekrar edilir. Yükleme çevrimleri sayısı en fazla 40 ile sınırlandırılmıştır.

7. Plazmanın NaCl ile birlikte displasmanı sırasında, karşılıklı olarak iki sıvı evresinin karışması önlenemeyebilir. Yukarıda bahsedildiği gibi 100+24 mL'lik bir çıkartılma hacmi ile, bir devirde yaklaşık 27 mL'lik bir plazma kaybı varsayılabilir. Her bir hasta için plazma kaybını klinik açıdan güvenli düzeyde tutmak için döngü sayısına karar verirken bir devirdeki plazma kaybı göz önünde bulundurulmalıdır. TheraSorb - Ig omni 5 plazma tedavi işlemi için maksimum 40 devirden fazlasını seçmeyin.

Tedavi sonrası işleme
Bir tedavi tamamlandıktan veya zamanından önce durdurulduktan sonra, tubing setindeki adsorber içindeki plazma ve kanın tamamı hastaya geri verilir. Plazma dolu her bir adsorber minimum 100 mL'lik %0,9 NaCl solüsyonu ile yıkanır (akış hızı: 60 mL/dak'dan fazla değil) ve plazma hastaya geri verilir.

- Reinfüzyondan sonra hastanın tubing setiyle bağlantısını kesin.
- Adsorberde mikrobik bulaşma testi gerçekleştirilecekse adsorberin dışından yeterli hacimde bir numune alın (son büyük rejenerasyon ve koruma işlemlerinden sonra alınan numuneler, koruyucu solüsyonun büyüklüğünden dolayı yanlış negatif sonuçlar verebilir).

Her bir adsorber, son olarak atığa yönlendirilen minimum 1000 mL PA pro (pH = 1,6) ile ayrıştırılır (akış hızı: 100 mL/dak).
Ardından, her bir adsorber, atığa yönlendirilen minimum 1000 mL PBS-Azide koruma tampon solüsyonu ile yıkanır (akış hızı: 130 mL/dak). Tamponun son 100 mL'lik miktarı koruyucu etkisinin garantilenmesi için adsorberde bırakılır.

Adsorberlerin tubing setiyle bağlantısını kestikten sonra, her bir adsorberin sıvı sızma ve giriş portları, uygun steril Luer Lock kapakları kullanılarak kapatılır.
- Depolamadan önce adsorberi iyice "çalkalayarak" matriksinin yeniden süspansiyonlasmasini saglayin.

Depolama ve raf ömrü
İlk kullanıma kadar TheraSorb - Ig omni 5 adsorber +2 °C ila +8 °C (+36 °F ila +46 °F) arası sıcaklıkta buzdolabında muhafaza edilmelidir. Adsorberin daha sonraki tüm kullanımları için adsorber tutucuya yerleştirilmiş biçimde +2 °C ila +8 °C (+36 °F ila +46 °F) arası sıcaklıkta buzdolabında baş aşağı biçimde muhafaza edilmelidir. Adsorber, etiketinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır. Adsorber, zarar gördüğü (ör. gövdede çizikler, sızdıran konnektörler) durumlarda kullanılmamalıdır.

Yeniden kullanım
Adsorber, belirtildiği gibi bir ve aynı hasta için kullanılması durumunda maksimum 5 tedavi seansı için tasarlanmıştır.
Yetersiz antikoagülasyon ve hatalı rejenerasyon ve koruma, plazmanın çökelmesine ve adsorber matriksinin tıkamasına neden olabilir, bu da yetersiz patojen deplesyonu ve ayrıştırma sonrası pH nötralizasyonu ile sonuçlanır. Nötralizasyon sonrası adsorberdeki uzun periyotlarda görülen asidik bir pH değeri (< pH 6,5), adsorber bozulmasının bir göstergesidir. Tedavinin geç devirlerinde 105 mL NaCl'ün adsorbere nüfuz etmesinden sonra adsorber akışındaki pH değerinin ölçülmesi önerilir (dikkat: LIFE cihazlarında en son ve sondan ikinci devirden sonra rejenerasyon olmaz, bu nedenle numune alma işlemi zamanında gerçekleştirilmelidir).

Garanti
Adsorber steril olarak tedarik edilir. Bu nedenle, sterillik yalnızca, teslimatta ambalajı bozulmadığında ve ambalaj mührü sökülene kadar garanti edilir.
Kullanıcı tarafından ürünü değiştirmeye veya onarmaya yönelik girişimlerden doğacak hasar veya kullanım amacı dışındaki bir uygulama için üretici hiçbir sorumluluk kabul etmez. Adsorber yalnızca uygun nitelikli ve eğitimli tıbbi personel tarafından kullanılabilir. Kullanıcılar, ilk kullanım öncesinde yetkili Miltenyi uygulama uzmanı tarafından adsorberin kullanımı hakkında eğitilmelidir. Düzenli olarak tekrarlayan eğitimler verilmesi önerilir. Bu kullanım talimatlarına uyulmaması, üreticinin garantisini geçersiz kılacaktır. Adsorberin diğer üreticilerin aferez donanımları ile birlikte kullanılmasından dolayı Miltenyi Biotec hiçbir sorumluluk kabul etmeyecektir.

LIFE 18™ aferez platformu bileşenleri

LIFE 18 aferez ünitesi		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	tubing seti	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	disk ayırıcı	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	priming solüsyonu	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	priming solüsyonu	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	nötralize tamponu	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	nötralize tamponu	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elüsyon tamponu	REF: 330-000-781

LIFE 21® aferez platformu bileşenleri

LIFE 21 aferez ünitesi		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	tubing seti	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	priming solüsyonu	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	nötralize tamponu	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elüsyon tamponu	REF: 330-000-781

Genel

Büyük adsorber aksesuarları paketi		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	saklama tamponu	REF: 330-000-053
ACD-A solüsyonu	antikoagülasyon solüsyonu	REF: 150-000-438

ABD için: Cihaz araştırma aşamasındadır! ABD federal yasasi geregi uygulama arastirma ve FDA onayi beklenen sürec icinde kullanimi kisitlidir. **Dağıtıcı: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh StreetAuburn | CA 95602 ABD | 1 800 367 6227

Size en yakın Miltenyi Biotec yetkilisi bulmak için **www.miltenyibiotec.com/local** adresini ziyaret edin.

140-005-044/03 | 2020-06 | 7/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

Návod na použitie – prosím, čítajte dôkladne

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Pre špecifické odstránenie ľudských imunoglobulínov IgG obsahujúcich lambda a kappa ľahké reťazce (podtriedy IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE a imunitné komplexy ako aj voľných lambda a kappa ľahkých reťazcov z ľudskej plazmy

OPIS produktu
Každý adsorbér TheraSorb® - Ig omni 5 obsahuje 100 mL aktivovanej Sepharose™ CL-4B suspendovanej v roztoku PBS s 0,01 % azidom a 15 % (v/v) etanolom. Dva rozdielne rekombinantné proteíny viažuce sa na konštantné oblasti ľudských lambda a kappa ľahkých reťazcov sú kovalentne spriahnuté s matrix sefarózy. Rekombinantné proteíny sú vytvorené pivnou kvasinkou Saccharomyces cerevisiae.

Cylindrické puzdro pozostáva z polykarbonátu, ktoré sa dodáva s prítokovou a odtokovou prípojkou. Každá prítoková a odtoková prípojka (samičie Luer-Lock) na vrchu a na spodku puzdra je vybavená s dvojitou membránou. Matrica adsorbéra je zachytená v tomto cylindrickom púzdre medzi dvomi vrstvami tkaninových membrán na hornej a spodnej strane.
Laterálny port je určený len pre výrobné pomôcky. Tento port sa nesmie otvárať.

Určený účel
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 je určený na špecifické odstránenie ľudských imunoglobulínov obsahujúcich lambda a kappa ľahké reťazce (podtriedy IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE a imunitné komplexy ako aj voľné lambda a kappa ľahké reťazce získané z ľudskej plazmy mimotelovými imunoadsorpčnými postupmi.

Aplikačné oblasti
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 je určený pre použitie pri imunoadsorpčnej liečbe chorôb, u ktorých patogénne imunoglobulíny, lambda a kappa ľahké reťazce a imunitné komplexy prispievajú k vzniku choroby alebo jej progresii, napríklad, nie však výlučne.

Klinické skúšania alebo série prípadových štúdií so strednou vedeckou hodnotou pre použitie adsorbérov TheraSorb - Ig vykázali kladný pomer úžitku a rizika v spojitosti s ďalšími liečebnými postupmi pri nasledujúcich indikáciách:
- idiopatická dilatačná kardiomyopatia NYHA II – IV;
- AB0 nekompatibilná transplantáciou obličky od žijúceho darcu;
- získaná hemofília s titrom inhibítorov faktora VIII vyšším, ako 5 jednotiek Bethesda;
- pľúcna arteriálna hypertenzia NYHA II – III;
- thrombangitis obliterans (Bürgerova choroba).

Pozitívny pomer prínosu a rizika sa preukázal sériami prípadov s nízkou vedeckou hodnotou pre použitie Ig adsorbérov TheraSorb, a preto sa môžu použiť ako voľba liečby obvykle v rámci kombinovanej terapie, ak všetky dostupné štandardné terapie zlyhali pri nasledujúcich indikáciách:
- HLA nekompatibilná transplantácia obličky
- protilátkou sprostredkované rejekcia po transplantácii obličky
- AB0 nekompatibilná transplantácia hematopoietických kmeňových buniek
- AB0 nekompatibilná transplantácia srdca
- hemolytický uremický syndróm, spôsobený E. coli O104:H4
- myasténia gravis/myastenická kríza
- NMDA encefalitída
- skleróza multiplex, akútna fáza refraktérna na liečbu steroidmi
- fokálna segmentová glomeruloskleróza, recidivujúca a idiopatická forma
- ochorenie glomerulárnej bazalnej membrány (Goodpastureov syndróm)
- ťažký systémový lupus erythematosus
- antifosfolipidový syndróm v tehotenstve
- autoimunitné bulózne ochorenie kože
- ťažká atopická dermatitída

Nepriamy klinický prospech možno dosiahnuť odstránením neutralizujúcich anti-AAV protilátok pre aktiváciu následnej AAV génovej terapie. Počiatočný anti-AAV titer pred imunoadsorpciou nesmie byť celkovo vyšší ako 10-násobok prahového titra pre AAV terapiu.

Cieľové skupiny pacientov
Vo všeobecnosti je liečba indikovaná u dospelých pacientov nad 18 rokov.
S liečbou detí vo veku 7 mesiacov až 18 rokov už existujú určité skúsenosti. Deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg sa musí venovať osobitná starostlivosť vzhľadom na extrakorporálny objem a aplikáciu ACD-A.
Boli zaznamenané rôzne prípady imunoadsorpcie počas tehotnosti, ale celková skúsenosť v tomto nastavení je ešte veľmi obmedzená. Preto sa musia liečebné postupy vykonávať s mimoriadnou opatrnosťou po starostlivom posúdení indikácie.

Určení používateľa
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 je určený výhradne profesionálnym používateľom. Používatelia musia byť pred prvým použitím zaškolení v používaní adsorbéra aplikačným špecialistom, ktorý je oprávnený spoločnosťou Miltenyi. Odporúča sa pravidelná rekvalifikácia.

Kontraindikácie
- Klinické stavy, ktoré zakazujú prechodné zmeny objemu alebo úbytok iných zložiek plazmy ako sú voľné ľahké reťazce lambda a kappa, IgG, IgA, IgM, IgE a imunitné komplexy (napr. sérový albumín, elektrolyty) ekvivalentné k úbytkom plazmy okolo 23 % na 2-násobok objemu spracovanej pacientovej plazmy.
- Indikácie, ktoré nedovoľujú antikoaguláciu pomocou heparínu a/alebo roztokmi ACD-A
- Hyperkoagulabilita
- Generalizované vírové, bakteriálne a/alebo mykotické infekcie,
- Ťažké imunodeficiencie (napr. AIDS),
- Známe alergie na ťavie imunoglobulíny alebo agarózu.

Vedľajšie účinky a interakcie
- Závrat, bolesť havy, pokles krvného tlaku, periférna parestézia, srdcové arytmie, komplementárna aktivácia, hypotenzia, predĺžené krvácanie alebo hematóm po ošetrení, bradykardia, alergická reakcia kože alebo sliznice, edém, nevoľnosť/zvracanie, problémy so žilným prístupom, symptomatická hypokalciémia, svalové kŕče, horúčka so zimnicou a hemolýza boli popísané pre všetky mimotelové liečby.
- Počas liečby dochádza k menšiemu, nešpecifickému úbytku plazmatických proteínov a elektrolytov. Je to spôsobené plazmou, ktorá sa stráca s odpadom zakaždým, keď sa regeneruje adsorbér. Strata zložiek plazmy je ekvivalentná strate asi 23% plazmy na 2-násobok ošetrovaného objemu plazmy. Preto sa odporúča pred a po ukončení liečby sledovať krvný obraz.
- V niektorých prípadoch pediatrickej aplikácie bola po opakovaných procedúrach pozorovaná anémia vyžadujúca transfúziu.
- Aktivácia a eliminácia trombocytov je možná v dôsledku metódy separácie plazmy v rámci terapie. Po ošetrení 2-násobku objemu pacientovej plazmy bol pozorovaný približne 17,5 % pokles počtu krvných doštičiek. Preto sa odporúča vykonať pred a po liečbe kontrolné vyšetrenia krvi.
- Alergické reakcie (napr. reakcia kože a sliznice, pruritus/svrbenie, sčervenanie, žihľavka, bolesť chrbta, astma, Quinkeho edém) sa nemôžu vylúčiť.
- Heparínom indukovaná trombocytopénia a hemolýza sa môžu vyskytnúť, keď sa heparín používa výhradne ako antikoagulans.
- U pacientov s progredujúcimi srdcovými chorobami môžu mimotelové ošetrenia viesť k zvýšeniu počtu alebo intenzity záchvatov angíny pectoris v dôsledku mimotelového objemu krvi potrebného pre túto liečbu.
- Keď je adsorbér nedostatočne neutralizovaný, nedá sa vylúčiť metabolická acidóza alebo svrbenie. Pri použití citrátu ako antikoagulansu môže dôjsť k zvýšeniu pH krvi v normálnom rozmedzí alebo k metabolickej alkalóze. Ak je pečeňový metabolizmus citrátu narušený, použitie citrátu ako antikoagulansu môže viesť k metabolickej acidóze.
- Pri liečbe pacientov liekom, ktorý patrí medzi inhibítory ACE, môže sa vyskytnúť zvýšený pokles krvného tlaku.
- Medikácie humanizovanými protilátkami (biologické lieky), ktoré boli podané pacientom, sa do istého rozsahu tak isto odstránia na základe princípu Ig aferézy. Medikácie nehumanizovanými protilátkami (napr. králičím antitymocytovým globulínom ATG) nemusia byť viazané adsorbérmi TheraSorb - Ig omni 5.
- Interakcie s medikáciami, ktoré nie sú protilátkami alebo súčasťou protilátok, doposiaľ neboli pozorované, no nedajú sa celkom vylúčiť.
- Zvýšená miera infekcií
- U pacientov s centrálnym žilným prístupom boli popísané prípady trombóz centrálnej linky.
- Napriek použitiu časticových filtrov v plazmovej vratnej línii aferetickej jednotky LIFE sa nedá vylúčiť vniknutie častíc s priemerom menším ako 5 µm do tela pacienta. Pri aferéze TheraSorb neboli nikdy popísané ani predpokladané prípady klinických problémov v dôsledku prítomnosti týchto častíc.

Jednotlivé prípady boli popísané spolu s nasledujúcimi nežiaducimi príhodami:
- periorálna a akrálna parestézia;
- dysgeuzia;
- zníženie sérového albumínu;
- pneumónia, dočasná porucha pozornosti;
- boli zaznamenané krátkodobé zmeny u elektrolytov, kreatinínu, hemoglobínu, funkčných testov pečene alebo hladiny fibrinogénu; zložky imunitného systému môžu byť tiež prechodne ovplyvnené, doprevádzané zvýšenou koncentráciou leukocytov a aktiváciou komplementárneho systému;
- bolesť brucha.

Akákoľvek mimoriadna udalosť, ktorá sa vyskytla v súvislosti s týmto výrobkom, sa musí nahlásiť spoločnosti Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG – pomocou poskytnutej kontaktnej informácie – a kompetentnému správnemu orgánu členského štátu, v ktorom je používateľ tohto výrobku sídlí a v ktorom daný pacient bol liečený.

Upozornenia a opatrenia
Všeobecné
- **Adsorbér sa smie opäť použiť len u pacienta, ktorému bol pôvodne priradený. V opačnom prípade sa môžu vyskytnúť krížové kontaminácie a následné infekcie.**
- **Prísne dodržiavanie správnych hygienických opatrení sa odporúča pri manipulácii s adsorbérom, aby sa zabránilo mikrobiálnej a vírusovej kontaminácii, napríklad pri pripájaní adsorbéra k mimotelovému obehu.**
- **Adsorbér sa nesmie použiť, ak je poškodený buď adsorbér alebo jeho zvrašťovací obal (napr. popraskané puzdro, netesniace prípojky), alebo ak bola detegovaná mikrobiálna kontaminácia adsorbéra alebo do úvahy prichádza možnosť vírusnej kontaminácie.**
- **Do adsorbéra nesmú preniknúť žiadne krvinky alebo časti krviniek. Aby sa predišlo tvorbe zrazenín v systéme hadičiek a v adsorbéri, antikoagulácia a obeh v zariadení sa nesmie zastaviť na dlhšiu dobu.**
- **Všetky materiály, ktoré prišli do styku s krvou alebo plazmou, sa musia v zmysle nemocničných noriem alebo inštitucionálnych požiadaviek a národnej legislatívy považovať za biologicky nebezpečné materiály a primerane tomu likvidovať.**
- **TheraSorb - PBS-Azid je toxický a môže vyvolať akútne klinické symptómy, ak bol nedopatrením infundovaný do pacienta. Konzervačný roztok sa musí počas prípravy dokonale vypláchnuť aplikáciou preplachovacieho objemu špecifikovaného nižšie.**
- **Z bezpečnostných dôvodov by sa konzervačný roztok PBZ-azid mal priniesť do terapeutickej miestnosti až po skončení liečebného sedenia a po odpojení pacienta od mimotelového obehu.**

Vzťahujúce sa na pacienta
- **Pri tvorbe antikoagulačného plánu pre konkrétneho pacienta sa musí vziať do úvahy dlhodobá antikoagulačná terapia alebo nedostatky v koagulácii. Ak sa používa ACD-A (roztok kyseliny, citrátu a dextrózy A) alebo iné látky vytvárajúce z vápnika komplex používajú ako antikoagulanciá, je dôležité, aby sa dôkladne monitorovala hladina koncentrácie pacientovho voľného (ionizovaného) vápnika a možná relatívna hypokalciémia sa zvrátila pomocou perorálneho alebo intravenózneho podania kalcia.**
- **Odporúča sa vykonať preventívne opatrenia na starostlivé monitorovanie krvného obehu.**
- **U pacientov so známymi poruchami srdcového rytmu (alebo s predpokladanou predispozíciou) sa môže antikoagulácia s pomocou ACD-A vykonať až po prísnom vyhodnotení lekárom.**
- **U pacientov s pozitívnou serológiou hepatitídy sa smie imunoadsorpcia Ig vykonať až po dôslednom vyhodnotení indikácie, vzhľadom na možnosť reaktivácie choroby.**
- **V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití TheraSorb - Ig omni 5 u dojčiacich matiek. V takýchto prípadoch sa musí liečba prípravkom TheraSorb - Ig omni 5 uskutočniť až po dôslednom vyhodnotení lekárom.**
- **Pri liečbe novorodencov a kojencov je treba venovať zvláštnu pozornosť objemu mimotelovej krvi potrebnej pre liečbu. V takomto prípade sa odporúča kontaktovať výrobcu.**
- **Osobitnú starostlivosť je treba venovať v prípade predpokladaných alergií na ťavie imunoglobulíny alebo agarózu.**
- **Žilný prístup u pacienta sa musí pozorne sledovať, aby sa zabránilo zápalu a sklerotizácii napichnutých žíl.**

Spôsob použitia
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 je uspôsobený len pre použitie s plazmou. Keď plazma prechádza cez adsorbér, ľahké reťazce, imunoglobulíny alebo imunitné komplexy sa špecificky viažu na matrix adsorbéra na báze sefarózy pomocou snaviazaných proteínov. Ošetrená plazma sa vracia pacientovi spolu s predtým oddelenými krvinkami.
Pre liečbu jedného pacienta sú potrebné dva adsorbéry TheraSorb - Ig omni 5 (jeden pár adsorbérov). Aby sa predišlo nasýteniu a zachovala sa eleiminačná účinnosť, adsorbéry sa niekoľko razy (= cykly) striedavo napĺňajú a regenerujú. Keďže sa počas nahradenia plazmy NaCl a naopak nedá vyhnúť zmiešaniu oboch tekutých fáz, určité množstvo plazmy sa odstráni do odpadu. Tento druh úbytku plazmy sa zvyšuje s počtom plniacich a regeneračných cyklov zvolených na spracovanie. Preto počet cyklov v rámci jedného liečebného sedenia nesmie prekročiť hranicu 40. Nad tento limit môže byť úbytok plazmy vyšší ako prípustný objem pre darovanie plazmy (650/750/850 mL pre darcu o telesnej hmotnosti 50–60 kg/60–70 kg/>70 kg). Úbytok plazmy by sa mal brať do úvahy pri voľbe plniaceho objemu plazmy a počtu dávkovacích cyklov.

Limit obmedzuje počet cyklov na 40 tým aj trvanie liečebného sedenia, o ktorom rozhoduje ošetrujúci lekár.

Trvanie procedúry imunoadsorpčnej liečby adsorbérom TheraSorb - Ig omni 5 závisí od východiskovej koncentrácie imunoglobulínov alebo voľných ľahkých reťazcov, od pacientovho objemu plazmy a od vytýčenej cieľovej koncentrácie imunoglobulínov. Na zníženie úvodnej koncentrácie Ig o 60 % sa musí spracovať 1,5–2,0 plazmatické objemy pacienta v závislosti od štartovacej hodnoty (obvyklé je to 20 až 25 cyklov na jednom sedení). Frekvencia terapeutických sedení závisí od indikácie a od liečebných cieľov. Kvôli kontrole liečebných výsledkov sa musia pred a po každej imunoadsorpčnej procedúre s TheraSorb - Ig omni 5 merať koncentrácie imunoglobulínov alebo voľných ľahkých reťazcov v plazme alebo v sére.

Adsorbéry TheraSorb sa musia používať v kombinácii s komponentmi aferetického systému LIFE (vyrobeného spoločnosťou Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG), ako je uvedené nižšie. Tieto komponenty boli otestované na bezpečnosť a účinnosť, s akou vykonávajú aferézny postup s adsorbérom. Každá aferézna jednotka LIFE vykonáva túto aplikáciu s nemennými špecifickými limitmi daného adsorbéra pre všetky parametre.

Použitie adsorbéra v kombinácii so zariadeniami alebo systémami od iných výrobcov nebolo spoločnosťou Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG testované a preto spoločnosť Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG nemôže zaručiť ich bezpečné a účinné použitie.

Vo všeobecnosti je nutné pri liečbe pacienta pozorovať špecifikovanú kvalitu, kvantitu, časovanie a prietokové množstvá tekutín v mimotelovom obehu. Pri výkone plazmatickej liečby s adsorbérom TheraSorb - Ig omni 5 sa musia adsorbéry po dvoch pripájať k mimotelovému systému, ktorý dokáže riadiť preplach adsorbéru, odobrať a vrátiť krv, oddeliť plazmu a viesť plazmu cez adsorbér, zatiaľ čo súbežne dokáže riadiť všetky regeneračné stupne u druhého adsorbéra, ako aj finálnu regeneráciu a konzervovanie v rámci nižšie uvedených technických podmienok.

Vo všeobecnosti je povinnosťou použiť prípravu roztokov a ich minimálne aplikačné objemy a maximálne prietokové množstvá vymedzené výrobcom Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Všeobecné pokyny k manipulácii
Dodržujte pokyny príručky používateľa. Hlavné riadiace kroky sú v krátkosti opísané nižšie. Zapamätajte si, prosím, že aferézny systém LIFE vykonáva jednotlivé kroky automaticky, pokiaľ nie je uvedené inak.
Hygienické opatrenia sa musia prísne dodržiavať počas nastavenia, liečby a po liečebných postupoch, aby sa počas pripájania hadičiek zabránilo mikrobiálnej a vírusovej kontaminácii.
Po celú dobu musí byť tlak v adsorbéri vyšší ako atmosférický tlak, no nemôže prevýšiť 1 bar. Tlakový rozdiel medzi vstupom adsorbéra a výstupom adsorbéra musí ostať pod 700 mbarov.

Príprava aferéznej platformy
Počas prípravnej fázy by pacient nemal byť napojený na tekutinový obvod, aby sa predišlo náhodnému prieniku tekutín.
- Vyberte adsorbér z chladničky a resuspendujte matrix adsorbéra intenzívnym „potrepávaním“ adsorbéra na samom začiatku prípravy. Adsorbér by mal mať pred pripojením k sústave hadičiek teplotu miestnosti, aby sa predišlo poškodeniu, keď sa otvoria prípojky.
- (prvé ošetrenie) Pred prvým použitím skontrolujte neporušenosť zvrašťovacieho obalu, pretože jeho porušenie naznačuje poškodenie sterilného obalu. Potom musíte každý adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 jasne označiť pacientovým priezviskom, krstným menom, dátumom narodenia a dátumom prvého použitia.
- Dva adsorbéry vložte a zaistite v držiaku adsorbérov.
- (každé ošetrenie) Držiak adsorbéra umiestnite priamo do upevňovacieho držiaka zariadenia LIFE.
- Pred pripojením adsorbéra sa systém naplní (0,9% roztokom NaCl), aby sa odstránil zvyšný vzduch.
- Adsorbér pripojte vo zvislej a nehybnej polohe k sústave hadíc. Prítok adsorbéra je spojený s prípojkou prítokového vedenia a odtok adsorbéra je pripojený k prípojke odtokového vedenia súpravy hadičiek.
- Súprava hadičiek prítokového vedenia musí obsahovať ešte pred jeho pripojením k prítoku adsorbéra odvzdušňovací filter/filter čiastočiek (veľkosť pórov 5 µm).
- Filter čiastočiek s veľkosťou pórov 5 µm musí byť po celú dobu zabudovaný do spätného vedenia plazmy sústavou hadičiek, aby sa predišlo náhodnému úniku sefarózy do pacienta v prípade chybnej retenčnej membrány adsorbéra.
- Presvedčte sa, či súprava hadičiek obsahuje kvapkacie komôrky ako vzduchové pasce v obidvoch vedeniach – vo vedení pre odber krvi a vo vedení pre vrátenie krvi.

Vzduchové komôrky a filtre sú pripojené so súpravami hadičiek ako súčasť aferézneho systému LIFE.

Každý adsorbér sa prepláchne sterilným 0,9% roztokom NaCl (najmenej 1000 mL pred prvým použitím a najmenej 600 mL pred následným použitím) s prietokovým objemom 100 mL/min, aby sa odstránil konzervačný roztok.
Pred začiatkom liečebného sedenia sa presvedčte, či sú všetky potrebné roztoky správne pripojené a či sú všetky prípojky hadíc správne pripojené, aby správne tesnili. Skontrolujte všetky časti mimotelovej trasy tekutiny na prítomnosť netesností.

Príprava pacienta
Dodržujte, prosím, pokyny príručky používateľa poskytnutej výrobcom zariadenia.
Aferézna jednotka LIFE podstúpi pred pripojením pacienta v prípravnej fáze ošetrenia test integrity systému.

Priebeh liečby
Plnenie plazmy a jej spracovanie vykoná aferézny systém LIFE automaticky. Krátky súhrn hlavných krokov je uvedený nižšie.
Plazma je nasmerovaná cez prvý adsorbér (prietokové rýchlosti: 5 až 40 mL/min, rozpätie objemu náplne plazmy 100–400 mL). Vhodný „štandardný“ plniaci objem plazmy je 275 mL v každom cykle s prietokom 30 mL/min, avšak odporúča sa tento plniaci objem prispôsobiť pacientovej klesajúcej koncentrácii patogénov počas prebiehajúceho liečebného sedenia, aby sa predišlo saturácii adsorbéra v ranej liečebnej fáze (dosahuje sa to voľbou <automatického liečebného režimu> na aferéznej jednotke LIFE). Odporúča sa tiež prispôsobiť tok krvi/plazmy tak, aby sa plniaci objem dosiahol krátko po ukončení regenerácie druhého adsorbéra, aby sa zabránilo neúčelnému preplneniu. Keď prvý adsorbér spracoval určený objem plazmy, plazma sa presmeruje k druhému adsorbéru pre ďalšie odstránenie patogénov.

Regenerácia
Zatiaľ čo druhý adsorbér spracúva plazmu, prvý sa regeneruje nasledovným spôsobom:

1. 100 mL plazmy v prvom adsorbéri je nahradených 100+24 mL NaCl a vrátených pacientovi (prietoková rýchlosť: 60 mL/min). V tejto fáze regenerácie zníženie nahradeného objemu NaCl zvýši úbytok plazmy vo forme odpadu.

2. Adsorbér sa pre plachuje ďalším objemom 200 mL 0,9 % roztoku NaCl, ktorý je potom nasmerovaný do odpadu (prietoková rýchlosť: 175 mL/min).

3. Naviazané patogény sa vypláchnu aspoň 325 mL elučného roztoku PA pro (pH = 1,6). Kyslé pH sa vyžaduje pre uvoľnenie patogénov z ligandovej matrix. Roztok sa potom nasmeruje do odpadu (prietokový objem: 140 mL/min).

4. Kyslý roztok sa neutralizuje v adsorbéri s najmenej 350 mL fosfátom pufrovaného NaCl (PBS; pH = 7,4 30 mM PO_4), aby sa odstránili zvyšné neviazané patogény a obnovilo fyziologické pH. Roztok sa potom nasmeruje do odpadu (prietoková rýchlosť: 150 mL/min).

5. Každý adsorbér sa pre pláchne najmenej 225 mL 0,9 % roztoku NaCl, aby sa odstránil nadbytočný fosfát (prietokový objem: 175 mL/min) do odpadu. Adsorbér je teraz pripravený na ďalšie plnenie plazmou a fázu spracovania.

6. Plniace a regeneračné cykly sa striedavo opakujú medzi obidvomi adsorbérmi, až kým pacientov plazmatický objem je dostatočne spracovaný, aby sa dosiahlo cielené odstránenie patogénov. Preto počet dávkovacích cyklov nesmie prekročiť hranicu 40 cyklov.

7. Počas nahradenia plazmy NaCl a naopak sa nedá vyhnúť zmiešaniu oboch tekutých fáz. Nahradením objemu 100+24 mL, ako je uvedené vyššie, možno predpokladať stratu plazmy ~27 mL na jeden cyklus. Stratu plazmy na jeden cyklus musíme vziať do úvahy vtedy, keď určujeme počet cyklov, aby sme stratu plazmy u každého pacienta udržali na klinicky bezpečnej úrovni. U liečebnej procedúry s adsorbérom TheraSorb - Ig omni 5 sa nepokúšajte o viac ako o maximálne 40 cyklov.

Poliečebné spracovanie
Po dokončení liečby alebo jej predčasnom prerušení sa plazma v adsorbéri, v sústave hadičiek a celá krv vráti pacientovi. Každý plazmou naplnený adsorbér sa vypláchne minimálnym objemom 100 mL 0,9 % roztoku NaCl (prietoková rýchlosť: nie viac ako 60 mL/min) a plazma sa vráti k pacientovi.

- Po reinfúzii odpojte pacienta od sústavy hadičiek.
- Ak sa má u adsorbéra otestovať mikrobiálna kontaminácia, odoberte z vývodu adsorbéra dostatočne veľkú vzorku (vzorky odobraté po konečnej predĺženej regenerácii a konzervovaní môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom v dôsledku blokovania rastu mikróbov konzervačným roztokom).

Každý adsorbér sa na konci vypláchne najmenej 1000 mL PA pro (pH = 1,6), ktoré sa nasmerujú do odpadu (prietoková rýchlosť: 100 mL/min).
Každý adsorbér sa vypláchne najmenej 1000 mL PBS-azidového konzervačného roztoku, ktorý je nasmerovaný do odpadu (prietoková rýchlosť: 100 mL/min). Posledných 50 mL roztoku zostáva v adsorbéri, aby zaistil konzervovanie.

Po odpojení adsorbérov od hadicovej súpravy sa odtokové a prítokové porty každého adsorbéra zatvoria pomocou príslušných sterilných uzáverov Luer Lock.
- Resuspendujte matricu adsorbéra intenzívnym „pretrepávaním“ adsorbéra pred uskladnením.

Uskladnenie a čas použiteľnosti
Pred prvým použitím adsorbéra TheraSorb - Ig omni 5 musí byť tento uskladnený v chladničke pri teplote +2°C až +8°C (+36°F až +46°F). Pre všetky nasledujúce použitia je adsorbér umiestnený v držiaku adsorbéra v chladničke v obrátenej polohe pri teplote +2°C až +8°C (+36°F až +46°F). Adsorbér sa nesmie použiť po dátume spotreby uvedenom na etikete. Adsorbér sa nesmie použiť, ak je poškodený (napr. praskliny v puzdre, presakujúce konektory), alebo ak bola detegovaná mikrobiálna kontaminácia adsorbéra.

Opakované použitie
Adsorbér je konštruovaný na 5 liečebných sedení pre jedného a toho istého pacienta, ak sa používa v súlade so špecifikáciou.
Nedostatočná antikoagulácia a nesprávna regenerácia a konzervovanie môže spôsobiť vyzrážanie plazmy a blokovanie matrixu adsorbéra, čo môže spôsobiť nedostatočné odstránenie patogénov a neutralizáciu pH po eluovaní. Kyslé pH v adsorbéri (< pH 6,5) pre dlhšom období po neutralizácii je indikátorom opotrebenia adsorbéra. Odporúča sa merať pH vo výpuste adsorbéra po prechode 105 mL NaCl cez adsorbér v posledných cykloch liečby (pozor: na zariadeniach LIFE po poslednom a predposlednom cykle nie je možná regenerácia, preto sa musí odber vzorky vykonať načas).

Záruka
Adsorbér sa dodáva sterilný. Preto je sterilita zaručená len dovtedy, kým je balenie neporušené a do otvorenia uzáveru obalu.
Výrobca neakceptuje zodpovednosť za poškodenia, ktoré môžu vzniknúť v dôsledku úsilia na strane používateľa výrobok pozmeniť alebo opraviť alebo aplikovať mimo rámec určeného použitia. Adsorbér môžu používať len primerane kvalifikovaní a zaškolení zdravotnícki pracovníci. Používatelia musia byť pred prvým použitím zaškolení v používaní adsorbéra aplikačným špecialistom, ktorý je oprávnený spoločnosťou Miltenyi. Odporúča sa pravidelná rekvalifikácia. Chyba pri splnení týchto pokynov k použitiu anuluje záruku výrobcu.
Miltenyi Biotec nebude akceptovať žiadnu zodpovednosť za použitie adsorbéra v kombinácii s aferéznym zariadením iných výrobcov.

Zložky aferéznej platformy LIFE 18™

LIFE 18 - aferézna jednotka		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	súprava hadičiek	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	diskový separátor	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	premývací roztok	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	premývací roztok	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	neutralizačný roztok	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	neutralizačný roztok	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elučný roztok	REF: 330-000-781

Zložky aferéznej platformy LIFE 21®

LIFE 21 - aferézna jednotka		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	súprava hadičiek	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	premývací roztok	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	neutralizačný roztok	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elučný roztok	REF: 330-000-781

Všeobecné

Balenie príslušenstva veľkých adsorbérov		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	konzervačný roztok	REF: 330-000-053
Roztok ACD-A	antikoagulačný roztok	REF: 150-000-438

Pre USA: Skúšaná pomôcka! Používanie je obmedzené federálnym (alebo U.S.) zákonom len na skúšobné použitie alebo po schválení FDA. **Distribútor: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Navštívte **www.miltenyibiotec.com/local**, aby ste našli najbližší kontakt so spoločnosťou Miltenyi Biotec.

140-005-044/03 | 2020-06 | 8/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

Pro specifickou eliminaci lidských imunoglobulinů IgG obsahujících lehké řetězce lambda a kappa (podtříd IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE a imunitních komplexů i volných lehkých řetězců lambda a kappa z lidské plazmy

Popis výrobku
Každý adsorber TheraSorb® - Ig omni 5 obsahuje 100 mL prostředku Sepharose™ CL-4B suspendovaného v roztoku PBS s 0,01% azidu a 15% (obj.) ethanolu. Na sefarózovou matrici jsou kovalentně navázány dva různé rekombinantní proteiny, které se vážou na konstantní oblasti lehkých řetězců lambda, respektive kappa lidských imunoglobulinů. Rekombinantní proteiny jsou produkovány kvasinkami Saccharomyces cerevisiae.

Válcový plášť je vyroben z polykarbonátu a vybaven vstupní a výstupní spojkou. Obě spojky, vrchní vstupní i spodní výstupní (v provedení Luer Lock se samičím zakončením), jsou vybaveny dvojitou membránou. Do prostoru mezi těmito dvěma dvouvrstvými membránami je uložena matrice adsorbéru.
Postranní otvor má čistě výrobně-technický význam. Otevírat se nesmí.

Určený účel
Adsorber TheraSorb - Ig omni 5 je určen pro specifickou eliminaci lidských imunoglobulinů IgG obsahujících řetězce lambda a kappa (podtříd IgG_1–IgG_4), IgA, IgM a IgE a imunitních komplexů i volných lehkých řetězců lambda a kappa z lidské plazmy při extrakorporální imunoadsorpční léčbě.

Oblasti použití
Adsorber TheraSorb - Ig omni 5 je určen pro použití při imunoadsorpční léčbě onemocnění, u nichž patogenní imunoglobuliny, lehké řetězce lambda nebo kappa a imunitní komplexy přispívají ke vzniku nebo postupu onemocnění:

Klinickými studiemi i sériemi případových studií byl se střední věděckou hodnotou prokázán kladně vyvážený poměr prospěchu a rizika nasazení adsorbéru TheraSorb - Ig spolu s dalšími léčebnými postupy pro následující indikace:
- idiopatická dilatovaná kardiomyopatie NYHA II – IV;
- transplantace ledviny od AB0 inkompatibilního žijícího dárce;
- získaná hemofilie s přítomností inhibitoru faktoru VIII nad 5 Bethesda jednotek;
- plicní arteriální hypertenze NYHA II – III;
- trombangiitis obliterans (Bürgerova choroba).

Sériemi případových studií byl s nízkou věděckou hodnotou prokázán kladně vyvážený poměr prospěchu a rizika nasazení adsorbéru TheraSorb - Ig jakožto možného alternativního způsobu léčby v případě neúčinnosti všech standardně předepsaných léčebných postupů pro následující indikace:
- transplantace ledviny s přítomností anti-HLA protilátek
- protilátkami způsobená rejekce transplantované ledviny
- transplantace hematopoetických kmenových buněk od AB0 inkompatibilního dárce
- transplantace srdce od AB0 inkompatibilního dárce
- hemolyticko-uremický syndrom, způsobený E. coli O104:H4
- myasthenia gravis/myastenická krize
- NMDAR encefalitida
- roztroušená skleróza, akutní fáze refrakterní na léčbu steroidy
- fokálně segmentální glomeruloskleróza v rekurentní a idiopatické formě
- onemocnění glomerulární bazální membrány (Goodpastureův syndrom)
- těžký systémový lupus erythematodes
- antifosfolipidový syndrom v těhotenství
- autoimunitní bulózní kožní onemocnění
- těžké formy atopické dermatitidy

Nepřímého klinického přínosu lze docílit eliminací neutralizačních anti-AAV protilátek za účelem umožnění následné AAV genové terapie. Titr anti-AAV protilátek by před zahájením imunoadsorpce obecně neměl přesahovat desetinásobek prahové hodnoty přijatelné pro AAV terapii.

Cílové skupiny
Tento způsob léčby se obecně doporučuje dospělým pacientům starším 18 let.
S léčbou dětí ve věku od 7 měsíců do 18 let již existují určité zkušenosti. U dětí s hmotností do 15 kg je nutno věnovat pozornost velikosti mimotělního objemu a nasazení ACD-A.
Existuje několik dokumentovaných případů nasazení imunoadsorpce v těhotenství, avšak zkušenosti v tomto ohledu jsou celkově zatím stále ještě omezené. Při případné léčbě je proto nutno postupovat velmi opatrně a na základě pečlivého vyhodnocení indikace.

Určení uživatelé
The TheraSorb - Ig omni 5 adsorber je určen pouze do rukou profesionálních uživatelů. Uživatelé musí být před prvním použitím adsorbéru příslušně vyškoleni aplikačním specialistou autorizovaným společností Miltenyi. Doporučuje se pravidelná rekvalifikace.

Kontraindikace
- Klinický stav, který nedovoluje přechodnou změnu objemu či pokles koncentrace jiných složek plazmy než volných lehkých řetězců lambda a kappa, IgG, IgA, IgM, IgE a imunitních komplexů (např. sérový albumin, elektrolyty) o velikosti cca 23% celkového objemu plazmy při 2-násobku ošetřeného objemu plazmy.
- Indikace zakazující antikoagulaci heparinem a/nebo roztoky ACD-A
- Hyperkoagulabilita
- Generalizované virové, bakteriální nebo mykotické infekce
- Závažná selhání imunity (např. AIDS)
- Podezření na alergii na imunoglobuliny velbloudovitých nebo agarózu.

Vedlejší účinky a interakce
- Závratě, bolesti hlavy, pokles krevního tlaku, periferní parestezie, srdeční arytmie, aktivace komplementárních proteinů, hypotenze, přetrvávající krvácení nebo hematom po terapeutické proceduře, bradykardie, alergické reakce pokožky nebo sliznic, otoky, nevolnost/zvracení, obtíže se zavedením žilních vstupů, tromboflebitida, symptomatická hypokalcémie, svalové křeče, horečka se zimnicí a hemolýza byly popsány u všech extrakorporálních terapeutických procedur.
- Léčbu provází menší, nespecifický úbytek plazmatických proteinů a elektrolytů. K němu dochází v souvislosti s likvidací zbytku plazmy v rámci regenerace adsorbéru. Úbytek plazmatických složek odpovídá snížení objemu plazmy při 2-násobku ošetřeného objemu plazmy o 23%. Proto doporučujeme před procedurou a po proceduře kontrolovat krevní obraz.
- V pediatrické praxi byla po opakované léčbě v několika případech pozorována anémie vyžadující transfuze.
- V důsledku způsobu separace plazmy nelze vyloučit aktivaci a eliminaci trombocytů. V průběhu ošetření dvojnásobku objemu plazmy lze pozorovat úbytek počtu krevních destiček o cca 17,5%. Před terapií a po terapii proto doporučujeme provádět krevní rozbor.
- Vyloučit nelze alergické reakce (např. reakce pokožky a sliznic, svědění, zarudnutí, kopřivka, bolesti zad, astma, Quinkeho edém).
- Singulární heparinová antikoagulace může vést k heparinem indukované trombocytopenii a hemolýze.
- U pacientů s progresivním srdečním onemocněním může mimotělní léčebná procedura resp. odčerpávání potřebného objemu krve z těla vést ke zhoršení angíny pectoris.
- V případě nedostatečné neutralizace adsorbéru nelze vyloučit metabolickou acidózu či svědění. Citrátová antikoagulace může vést k vyšším hodnotám pH krve v rámci normy nebo metabolické alkalóze. V případě poruch metabolismu citrátů v játrech může citrátová antikoagulace vést k metabolické acidóze.
- U pacientů užívajících inhibitory ACE může docházet k výraznějšímu poklesu tlaku krve.
- Na základě principu eliminace imunoglobulinů aferézou dojde také do jisté míry k eliminaci podaných humanizovaných léčivých protilátek (biologických léčiv). Nehumanizované léčebné protilátky (např. králičí antitymocytární globulin) adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 pravděpodobně neváže.
- Interakce s léky, které neobsahují protilátky ani jejich části, dosud pozorovány nebyly, avšak nelze je zcela vyloučit.
- Častější výskyt infekčních onemocnění.
- U pacientů s centrálním žilním přístupem byly popsány případy výskytu trombózy centrální linky.
- Ačkoliv je zpětný tok plazmy z aferetické jednotky LIFE do těla vybaven filtrem pevných částic, nelze vyloučit infiltraci částicemi o průměru do 5 µm. S případnou přítomností těchto částic nebyly v souvislosti s aferézou pomocí TheraSorb dosud nebyly popsány žádné klinické problémy, ani podezření na jejich výskyt.

V jednotlivých případech byl dokumentován též výskyt následujících nežádoucích průvodních jevů:
- periorální a akrální parestezie;
- dysgeuzie;
- pokles sérového albuminu;
- pneumonie, dočasné poruchy pozornosti;
- zaznamenány byly také krátkodobé změny v elektrolytech, kreatininu, hemoglobinu, jaterních testech a hladinách fibrinogenu; může dojít k přechodnému ovlivnění složek imunitního systému, provázenému zvýšenou koncentrací leukocytů a aktivací komplementárního systému;
- bolesti břicha.

Pokud v souvislosti s tímto produktem dojde k nějakému závažnému problému, bude následovat nahlášení – s využitím příslušných kontaktních údajů – společnosti Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG a příslušné instituci členského státu, ve kterém má uživatel své sídlo a ve kterém byl pacient ošetřován.

Upozornění a bezpečnostní opatření
Všeobecně
- **Opakované použití konkrétního adsorbéru je přípustné pouze u jednoho a téže pacienta. Jinak by hrozila zkřížená kontaminace a následné infekce.**
- **Za účelem prevence proti mikrobiologické a virologické kontaminaci je při práci s adsorbérem jako např. při napojování na mimotělní oběh, nutno dodržovat příslušné hygienické postupy.**
- **Jestliže je adsorbér poškozený anebo uložený v poškozeném svrchním smršťovacím obalu (např. popraskaný plášť, netěsnící spojky) či mikrobiologicky kontaminovaný anebo pokud hrozí virová kontaminace, používat se nesmí.**
- **Je nutno zamezit pronikání krevních buněk a jejich částí do adsorbéru. Aby se v soupravě hadiček a adsorbéru netvořily sraženiny, nepřerušujte Antikoagulaci ani cirkulaci v přístroji nepřerušujte na delší dobu, jelikož by se v hadičkách a v adsorbéru mohly tvořit.**
- **Materiály přicházející do styku s krví či plazmou jsou biologicky nebezpečné, a jako takové podléhají provoznímu řádu a předpisům příslušného zdravotnického zařízení i příslušným vnitrostátním zákonům upravujícím zacházení a likvidaci s těmito látkami.**
- **Konzervační pufr TheraSorb - PBS-Azid je jedovatý a v případě mylného infuzního podání může u pacienta vyvolat akutní klinické příznaky. V rámci přípravy na použití je tento konzervační pufr nutno z adsorbéru kompletně odstranit propláchnutím předepsaným objemem příslušné kapaliny, viz níže.**
- **Konzervační pufr PBS s azidem je z bezpečnostních důvodů nutno uchovávat mimo ošetřovnu, a to až do ukončení procedury a odpojení pacienta od mimotělního oběhu.**

V souvislosti s pacientem
- **Při návrhu postupu antikoagulace je nutno vzít v úvahu dlouhodobou antikoagulační léčbu pacienta a příp. poruchy koagulace. V případě antikoagulace s pomocí ACD-A (kyselina citronová, citrát sodný, dextróza A) anebo jiné látky vážící vápník je u pacientů nutno pečlivě sledovat koncentraci volného (ionizovaného) vápníku, a v případě vzniku relativní hypokalcémie reagovat perorálním nebo intravenózním podáním kalcia.**
- **Doporučujeme zavést preventivní opatření v podobě pečlivého monitorování krevního oběhu.**
- **U pacientů se známými poruchami srdečního rytmu (nebo při podezření na predispozici) musí anti-koagulaci s pomocí ACD-A předcházet zevrubné posouzení lékařem.**
- **U pacientů s pozitivním sérologickým stanovením hepatitidy je možné provést imunoadsorpci imunoglobulinů až po velmi důkladném posouzení indikace z důvodu možnosti opětovné aktivace onemocnění.**
- **O zkušenostech s nasazením TheraSorb - Ig omni 5 u kojících maminek ještě nejsou k dispozici žádné informace. K léčbě s využitím TheraSorb - Ig omni 5 doporučujeme tudíž přistupovat jen po důkladném zhodnocení situace odborným lékařem.**
- **Při léčbě dětí a kojenců je velmi důležité stanovení správného objemu krve odčerpávaného do mimotělního oběhu. Doporučujeme konzultovat s výrobcem.**
- **Zvláštní opatření jsou nutná v případě podezření na alergii na imunoglobuliny velbloudovitých nebo agarózu.**
- **Je nutno pečlivě sledovat žilní přístup, tak aby u pacienta nedošlo k zánětu nebo sklerotizaci v místě vpichu.**

Způsob použití
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 je určen jen na zpracování plazmy. Při průchodu plazmy adsorberem se lehké řetězce, imunoglobuliny nebo imunitní komplexy specificky vážou na matrici adsorberu se sefarózou reakcí s navázanými proteiny. Ochuzená plazma je vrácena zpět do těla pacienta společně s dříve oddělenými krvinkami.
Na léčbu jednoho pacienta jsou potřeba dva adsorbéry TheraSorb - Ig omni 5 (dvojice adsorbérů). Adsorbéry se za účelem prevence proti saturaci a v zájmu zachování jejich eliminačního účinku napouštějí a regenerují střídavě (= v cyklech). Při vyplachování přístroje fyziologickým roztokem (NaCl) a opětovném plnění nelze zabránit mísení roztoku s plazmou, proto je kontaminované množství plazmy odkláněno do odpadu. Dochází k úbytku plazmy, jehož velikost závisí na počtu plnicích a regeneračních cyklů během procedury. Počet cyklů v rámci jedné terapeutické procedury je proto omezen na 40. Při překročení tohoto limitu by úbytek plazmy mohl překročit povolené maximální možné množství odběru plazmy (650/750/850 mL u dárce o váze 50–60 kg/60–70 kg/>70 kg). Úbytek plazmy je tudíž důležitým parametrem při stanovování objemu zpracovávané plazmy a počtu cyklů.

Za dodržování limitu předepsaného omezení na maximálně 40 cyklů, a tím i maximální možné délky procedury odpovídá ošetřující lékař.

Trvání jednoho zákroku imunoadsorpční léčby s adsorberem TheraSorb - Ig omni 5 závisí na výchozí koncentraci imunoglobulinů nebo volných lehkých řetězců, objemu plazmy pacienta a na cílové koncové koncentraci imunoglobulinů. Ke snížení počáteční koncentrace imunoglobulinů o 60% je nutné zpracovat 1,5–2,0 objemy plazmy pacienta v závislosti na výchozí hodnotě (obvykle 20 až 25 cyklů při jednom zákroku). Frekvence léčebných zákroků závisí na indikaci a cíli léčby. Za účelem kontroly výsledků léčby je nutné měřit koncentrace imunoglobulinů nebo volných lehkých řetězců v plazmě nebo séru před každým zákrokem imunoadsorpce pomocí adsorberu TheraSorb - Ig omni 5 a po něm.

Adsorbéry TheraSorb je nutno používat v kombinaci s dále uvedenými prvky aferetického systému LIFE (dodávanými společností Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG). Tyto komponenty prošly testy zajištění bezpečnosti a efektivity aferetické procedury v kombinaci s adsorbérem. Všechny aferetické jednotky LIFE se vyznačují neměnnými limitními parametry, důležitými pro správné fungování adsorbéru.

Použití adsorbéru v kombinaci s přístroji nebo systémy od jiných výrobců společnost Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG neověřovala, což znamená, že za jejich bezpečnost a efektivitu Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG neručí.

Při léčbě je obecně nutno dodržovat nejen předepsanou kvalitu kapalin používaných v mimotělním oběhu, ale i objem, aplikační dobu a průtokovou rychlost. Předpokladem úpravy plazmy s použitím TheraSorb - Ig omni 5 je připojení dvojice adsorbérů k mimotělnímu systému, který řídí napouštění adsorbéru, odběr a vracení krve, separaci plazmy a její perfúzi adsorbérem paralelně se všemi kroky regenerace pro druhý adsorbér a dále závěrečnou regeneraci a konzervaci podle níže uvedených specifikací.
Co se týče složení roztoků a jejich minimálních aplikačních objemů a maximálních průtokových rychlostí, je nutno zásadně dodržovat specifikace společnosti Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Obecné pokyny pro zacházení
Dodržujte pokyny uvedené v uživatelské příručce. Zde ve stručnosti pouze shrnujeme nejdůležitější zásady práce s adsorbérem. Upozorňujeme, že pokud není explicitně uvedeno jinak, funguje aferetická jednotka LIFE zcela automaticky.
Za účelem prevence proti mikrobiologické a virologické kontaminaci je při přípravě adsorbéru, v průběhu procedury a po jejím skončení, tedy např. při připojování a odpojování, nutno dodržovat příslušné hygienické postupy.
Tlak v adsorbéru musí být konstantně vyšší než atmosférický tlak, nesmí však vystoupit nad 1 bar. Tlakový rozdíl mezi vstupním a výstupním otvorem absorbéru nesmí překročit 700 mbar.

Příprava aferetické jednotky
Ve fázi přípravy přístroje pacienta ke kapalinovému okruhu ještě nepřipojujte, vyloučíte tím tak riziko náhodné aplikace kapalin do těla.
- Adsorbér vyjměte z chladničky a přípravu začněte energickým „protřepáním" adsorbéru, čímž oživíte roztok v matrici. Zajistěte, aby adsorbér byl před napojením na soupravu hadiček na pokojové teplotě, čímž zabráníte poškození při otevírání spojek.
- (prvotní léčba) Před prvním použitím zkontrolujte, zda není porušen svrchní smršťovací obal, což by znamenalo, že by nemusela být zajištěna sterilita balení. Poté je na každém adsorbéru TheraSorb - Ig omni 5 nutno zřetelně poznamenat příjmení, jméno a datum narození pacienta a datum prvního použití.
- Do držáku uložte a zafixujte dva adsorbéry.
- (vždy) Držák s adsorbéry vsaďte do držáku přístroje LIFE.
- Před připojením adsorbéru se do jednotky napustí 0,9% roztok NaCl, kterým se odstraní zbytkový vzduch.
- Adsorbér se k soupravě hadiček připojuje ve svislé a nehybné poloze. Na přívod do adsorbéru se nasadí spojka s přívodním vedením a na výstup z adsorbéru spojka s výstupním vedením soupravy.
- Do přívodního vedení je před zapojením do přívodu adsorbéru nutno nainstalovat filtr na odvzdušnění/částice (o velikosti 5 µm).
- V hadičce, kterou se plazma vrací zpět do těla, musí být nastálo umístěn filtr na částice o velikosti nad 5 µm, tak aby byl vyloučen náhodný únik sefarózy do těla pacienta v případě defektu retenční membrány adsorbéru.
- Zkontrolujte, zda obě hadičky, pro odběr a pro návrat krve, obsahují kapénkové komůrky, jež budou fungovat jako vzduchové kapsy.

Kapénkové komůrky a filtry tvoří součást aferetické jednotky LIFE resp. hadiček.

Každý adsorbér se promývá sterilním 0,9% roztokem NaCl (min. 1000 mL před prvním použitím a min. 600 mL před každým dalším použitím) o průtočné rychlosti 100 mL/min, kterým se odstraní konzervační roztok.
Před zahájením procedury je nutno ověřit, zda jsou všechny potřebné roztoky správně připojené a všechny hadicové spojky správně těsní. Zkontrolujte, zda z mimotělního oběhu nikde neuniká žádná kapalina.

Příprava pacienta
Dodržujte pokyny v uživatelské příručce vydané výrobcem přístroje.
Aferetická jednotka LIFE provádí ve fázi přípravy na proceduru před připojením pacienta test funkčnosti a neporušenosti systému.

Průběh procedury
Aferetická jednotka LIFE plazmu čerpá a zpracovává plně automaticky. Omezíme se proto jen na stručné shrnutí nejdůležitějších kroků.
Plazma protéká prvním adsorbérem (průtoková rychlost: od 5 do 40 mL/min, pracovní kapacita v rozmezí 100–400 mL plazmy). Vhodný „standardně" zpracovávaný objem plazmy činí 275 ml na cyklus za průtokové rychlosti ~ 30 mL/min, doporučuje se však úměrně s poklesem koncentrace patogenů v průběhu léčby v zájmu prevence předčasné saturace adsorbéru snižovat (a to nastavením <automatického léčebného režimu> na aferetické jednotce LIFE). Dále se doporučuje přizpůsobit tok krve/plazmy tak, aby požadovaného objemu čerpané plazmy bylo dosaženo krátce po dokončení regenerace druhého adsorbéru, tak aby nedocházelo k neefektivnímu přeplňování. Po zpracování specifikovaného objemu plazmy v prvním adsorbéru je plazma přesměrována do druhého adsorbéru k dalšímu odstranění patogenů.

Regenerace
Během zpracování plazmy v druhém adsorbéru dochází k regeneraci prvního adsorbéru, a to takto:

1. z prvního adsorbéru se vytěsní 100 mL plazmy, a to 100+24 mL fyziologického roztoku NaCl, a vrátí zpět do těla (průtoková rychlost: 60 mL/min). Čím menší tento vytěsňovaný objem bude, tím větší budou v této fázi regenerace ztráty způsobované odklonem kontaminované plazmy do odpadu.

2. Adsorbér se v další fázi propláchne 200 mL 0,9% roztoku NaCl, který je pokračuje do odpadu (průtoková rychlost: 175 mL/min).

3. Navázané patogeny se vyplachují roztokem PA pro v min. množství 325 mL (pH = 1,6).množství 100 mL (pH = 2,8). Na uvolnění patogenů z ligandové matrice je potřeba acidické pH. Roztok je odveden do odpadu (průtoková rychlost: 140 mL/min).

4. Následuje neutralizace kyselého roztoku v adsorbéru min. 350 mL fosfátového pufru s NaCl (PBS; pH = 7.4, 30 mM PO_4), která slouží k odstranění reziduálních neválných patogenů a obnovení fyziologické hodnoty pH. Roztok odchází do odpadu (průtoková rychlost: 150 mL/min), přičemž pokračuje do odpadu.

5. Přebytečný fosfát se z adsorbéru vypláchne min. 225 mL 0,9% roztoku NaCl (průtoková rychlost: 175 mL/min) do odpadu. Adsorbér je nyní připraven na další dávku plazmy a její zpracování.

6. Cykly plnění a regenerace se v obou adsorbérech střídavě opakují až do dostatečného zpracování objemu plazmy pacienta a dosažení požadovaného odstranění patogenů. Počet plnicích cyklů je omezen na maximálně 40.

7. Při vytěsňování plazmy pomocí NaCl a naopak dochází nutně k mísení obou kapalin. Za předpokladu, že vytěsňovaný objem plazmy bude 100+24 mL, lze počítat s úbytkem plazmy o ~27 mL na cyklus. Úbytek plazmy na cyklus hraje roli při určování celkového počtu cyklů, tak aby úbytek plazmy nepřesáhl klinicky bezpečnou mez. Proceduru zpracování plazmy adsorbérem TheraSorb - Ig omni 5 omezte na max. 40 cyklů.

Zpracování po léčebném zákroku
Po dokončeném anebo předčasně ukončeném zákroku se plazma z adsorbéru a hadiček plus plná krev vrací zpět do těla pacienta. Každý adsorbér naplněný plazmou se propláchne 0,9% roztokem NaCl o objemu min. 100 mL (průtoková rychlost: max. 60 mL/min) a plazma se vrátí do těla pacienta.

- Po reinfuzi se pacient odpojí od hadiček.
- Má-li být provedeno testování mikrobiální kontaminace v adsorbéru, odeberte z výstupu adsorbéru dostatečný objem vzorku (vzorky odebrané po finální rozšířené regeneraci a konzervaci mohou vést k falešně negativním výsledkům vlivem blokování růstu mikrobů konzervačním roztokem).

Každý adsorbér se finálně vyplcáhne roztokem PA pro (pH = 1,6) o objemu min. 1000 mL, který se odvede do odpadu (průtoková rychlost: 100 mL/min).

Poté se každý adsorbér finálně propláchne konzervačním roztokem PBS a azidem o objemu min. 1000 mL, který se také odvede do odpadu (průtoková rychlost: 130 mL/min). Posledních 100 mL roztoku se v adsorbéru ponechá pro zajištění konzervace.

Po odpojení adsorbérů od soupravy hadiček se výstupní a vstupní otvory uzavřou příslušnými sterilními uzávěry Luer Lock.
- Matrici adsorbéru je před uložením nutno oživit energickým „protřepáním".

Skladování a doba použitelnosti
Adsorbér TheraSorb - Ig omni 5 do uvedení do provozu skladujte v chladničce za teplot od +2°C do +8°C (+36°F to +46°F). I poté se adsorbér uchovává v chladničce za teplot od +2°C do +8°C (+36°F to +46°F) uložený hlavou dolů do příslušného držáku. Po uplynutí data na etiketě se adsorbér používat nesmí. Adsorbér nepoužívejte, pokud je poškozený (např. praskliny v plášti, netěsné spojky) nebo pokud byla zjištěna mikrobiální kontaminace.

Opakované použití
Při použití podle návodu je adsorbér navržen pro max. 5 léčebných zákroků u téhož pacienta.
Nedostatečná antikoagulace a nesprávná regenerace a konzervace mohou způsobit precipitaci plazmy a ucpání matrice absorbéru, což vede k nedostatečné eliminaci patogenů a neutralizaci pH po vymývání. Acidická hodnota pH v adsorbéru (< pH 6,5) po delší dobu po neutralizaci svědčí o zhoršení kvality adsorbéru. Doporučuje se měřit pH na výstupu z adsorbéru po průchodu 105 mL roztoku NaCl adsorbérem v pozdějších cyklech léčby (pozor: na přístrojích LIFE se regenerace neprovádí po posledním a předposledním cyklu, a proto je nutné odebrat vzorky včas).

Záruka
Adsorbér se dodává ve sterilním stavu. Sterilita je proto zaručena jen v případě neporušenosti obalu při dodání a do otevření uzávěru obalu.
Výrobce nepřijímá odpovědnost za poškození, ke kterému může dojít vlivem pokusů uživatele o úpravu nebo opravu výrobku, ani za použití k jinému než určenému účelu. Adsorbér smí používat jen náležitě kvalifikovaní a vyškolení zdravotničtí pracovníci. Uživatelé musí být před prvním použitím adsorbéru vyškoleni v jeho používání autorizovaným odborníkem na aplikaci výrobků společnosti Miltenyi. Doporučuje se pravidelná rekvalifikace. Nedodržení těchto pokynů k použití povede ke ztrátě platnosti záruky výrobce. Společnost Miltenyi Biotec nepřijímá odpovědnost za použití adsorbéru v kombinaci s aferetickým zařízením jiných výrobců.

Součásti aferetické jednotky LIFE 18™

Aferetická jednotka LIFE 18		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Thералine pro	souprava hadiček	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	diskový separátor	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	promývací roztok	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	promývací roztok	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	neutralizační roztok	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	neutralizační roztok	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	eluční roztok	REF: 330-000-781

Součásti aferetické jednotky LIFE 21®

Aferetická jednotka LIFE 21		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	souprava hadiček	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	promývací roztok	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	neutralizační roztok	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	eluční roztok	REF: 330-000-781

Všeobecně

Balení příslušenství k velkým adsorbérům		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	konzervační roztok	REF: 330-000-053
Roztok ACD-A	antikoagulační roztok	REF: 150-000-438

Pro USA: Prostředkem, který je předmětem klinické zkoušky! Používání federálními zákony (zákony Spojených Států) omezeno výhradně na testovací účely resp. na případy výslovně povolené FDA.
Distributor: Miltenyi Biotec Inc. | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

Na **www.miltenyibiotec.com/local** najdete kontakt na společnost Miltenyi Biotec.

140-005-044/03 | 2020-06 | 9/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123

För att specifikt avlägsna lätta lambda- och kappakedjor som innehåller immunglobulinerna IgG (undergrupperna IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE och immunkomplex liksom fria lätta lambda- och kappakedjor från human plasma

Produktbeskrivning
Varje TheraSorb® - Ig omni 5 adsorber innehåller 100 mL Sepharose™ CL-4B suspenderad i PBS-lösning med 0,01 % azid och 15 % (vikt/vikt) etanol. Två olika rekombinanta proteiner som binder till de konstanta regionerna hos humana lätta lambda- respektive kappakedjor är kovalent bundna till Sepharose-matrisen. De rekombinanta proteinerna produceras av Saccharomyces cerevisiae.

Det cylindriska höljet av polykarbonat är utrustat med en anslutning för inflöde och en för utflöde. Inflödes- och utflödesanslutningarna (luerlås av hontyp) högst upp på och i botten av höljet är försedda med ett dubbelt membran. Adsorbermatrisen sitter innanför det cylindriska höljet, mellan ovansidans och undersidans vävmembran med två skikt.
Sidoporten är bara avsedd för produktionshjälpmedel. Det är förbjudet att öppna denna port.

Avsett ändamål
TheraSorb - Ig omni 5 adsorber är avsedd för att specifikt avlägsna lambda- och kappakedjor som innehåller humant IgG (undergrupperna IgG_1–IgG_4), IgA, IgM, IgE och immunkomplex från plasma, samt fria lätta lambda- och kappakedjor från human plasma genom extrakorporala immunoadsorptionsprocesser.

Användningsområden
TheraSorb - Ig omni 5 adsorber är avsedd för immunoadsorptionsbehandling vid sjukdomar där patogena immunoglobuliner, lätta lambda- eller kappakedjor och immunkomplex bidrar till uppkomsten av en sjukdom eller dess fortskridande, men inte begränsat till.
Kliniska försök och rapporter om kliniska försök eller enskilda fall visar att fördelarna med ett moderat vetenskapligt värde av TheraSorb - Ig adsorber är större än riskerna och de kan därför användas tillsammans med andra behandlingsmetoder vid följande indikationer:
- Idiopatisk dilaterad kardiomyopati NYHA II – IV;
- Transplantation av njure från levande donator inkompatibel med AB0-blodgrupper;
- Förvärvad hemofili med en hämmande titer till faktor VIII av mer än fem Bethesdaenheter;
- Högt blodtryck i lungartär NYHA II – III;
- Thrombangiitis obliterans (Bürgers sjukdom).

Kliniska försök och rapporter om enskilda fall visar att fördelarna med TheraSorb - Ig adsorber är större än riskerna och de kan därför användas vid alternativ behandling när alla andra, vanliga behandlingsmetoder provats utan framgång eller om följande kontraindikationer talar emot dem:
- HLA-inkompatibel njurtransplantation
- Antikroppsmedierad avstötning efter njurtransplantation
- AB0-inkompatibel hematopoetisk stamcellstransplantation
- AB0-inkompatibel hjärttransplantation
- Hemolytiskt ureminskt syndrom, medierad E. coli O104:H4
- Myasthenia gravis/myasthenic crisis
- NMDA-medierad hjärninflammation
- Multipel skleros, steroid refraktär akut stegring
- Fokal segmental glomerulosklerос, återkommande och idiopatisk form
- Antiglomerulärt basalmembranssjukdom (Goodpastures syndrom)
- Allvarlig systemisk lupus erythematosus
- Antifosfolipidsyndrom vid graviditet
- Autoimmun bullös hudsjukdom
- Allvarlig atopisk dermatit

En indirekt klinisk fördel kan uppnås genom borttagning av neutraliserande anti-AAV-antikroppar för att möjliggöra efterföljande AAV-genbehandling. En inledande anti-AAV-titer innan immunoadsorption ska i allmänhet inte vara större än tio gånger den tröskelvärdestiter som är acceptabel för AAV-behandling.

Patientmålgrupper
I allmänhet är behandlingen indicerad för vuxna patienter över 18 år.
Moderata erfarenheter finns av behandling av barn mellan 7 månader och 18 år. På barn med en kroppsvikt på under 15 kg ska särskild uppmärksamhet riktas mot extrakorporala volymer och användningen av ACD-A. Svåra former av immunoadsorption under graviditet har rapporterats, men den generella erfarenheten med denna situation är fortfarande mycket begränsad. Behandlingar ska därför utföras med speciell försiktighet efter noggrann utvärdering av indikationen.

Avsedda användare
TheraSorb - Ig omni 5 adsorber får endast användas av professionella användare. Användarna måste instrueras av en applikationsexpert som auktoriserats av Miltenyi innan adsorbern börjar användas. Regelbunden återkvalificering rekommenderas.

Kontraindikationer
- Kliniska tillstånd som förbjuder tillfälliga volymförändringar eller förlust av plasmakomponenter förutom fria lambda- och lätta kappakedjor, IgG, IgA, IgM, IgE samt immuna komplex (t.ex. serumalbumin, elektrolyter), motsvarande en plasmaförlust på cirka 23 % per 2 bearbetad patientplasmavolym.
- Indikationer som inte tillåter antikoagulation med heparin och/eller ACD-A-lösningar,
- Hyperkoagulabilitet,
- Generella infektioner med virus, bakterier och/eller mykotika
- Allvarliga immunbristsjukdomar (t.ex. AIDS)
- Misstänkta allergier mot immunglobuliner från kameldjur eller agaros.

Bieffekter och samverkan med läkemedel
- Yrsel, huvudvärk, blodtrycksfall, perifer parestesi, hjärtarytmier, komplementaktivering, hypotoni, förlängd blödningstid eller hematom efter behandling, bradykardi, allergiska reaktioner i hud eller slemhinna, ödem, illamående/kräkningar, punktionsproblem, symtomatisk hypokalcemi, muskelkramper, feber med frossa och hemolys har beskrivits för samtliga extrakorporala behandlingar.
- Under behandlingen uppstår en mindre, ospecifik förlust av plasmaprotein eller elektrolyter. Det orsakas av den plasma som går förlorad varje gång en adsorber regenereras. Förlusten av plasmakomponenter motsvarar en plasmaförlust på ca 23% per plasmavolym som behandlas 2 gånger. Därför rekommenderas monitorering av blodkemin före och efter ett behandlingstillfälle.
- Blodbrist efter upprepade behandlingar som kräver transfusion har observerats i vissa fall av pediatriska användningar.
- Aktivering och eliminering av trombocyter kan förekomma under behandlingen på grund av plasmaseparationen. En nedgång i antalet blodplättar på ca. 17,5 % observerades efter två gångers behandling av patientplasmavolym. Därför rekommenderas att kontrollmätningar av blodet utförs före och efter behandlingen.
- Allergiska reaktioner (hud- eller slemhinnereaktioner, klåda, rodnad, nässelutslag, ryggsmärta, astma, Quinckes ödem osv.) kan inte uteslutas.
- Heparininducerad trombocytopeni och hemolys kan uppstå när enbart heparin används som antikoagulans.
- För patienter med progressiva hjärtsjukdomar kan extrakorporala behandlingar leda till en ökning av angina pectoris på grund av den extrakorporala blodvolym som krävs för behandlingen.
- En metabolisk acidos eller klåda kan inte uteslutas om adsorbern inte är tillräckligt neutraliserad. En pH-ökning i blodet inom det normala området eller metabolisk alkalos kan uppstå vid användning av citrat som antikoagulans. Om citratmetabolism i levern är försämrad kan användningen av citrat som antikoagulans leda till metabolisk acidos.
- Ett starkt blodtryckсfall kan uppstå om patienter som medicineras med ACE-hämmare behandlas.
- Antikroppsläkemedel (biologiska läkemedel) som tillförs patienten kommer i viss utsträckning också att avlägsnas på grund av Ig-aferesens funktionsprincip. Icke-mänskliga antikroppsläkemedel (t.ex. kanin-ATG) binds inte av TheraSorb - Ig omni 5 adsorbers.
- Samverkan med läkemedel som inte är antikroppar eller delar av sådana har hittills inte observerats, men kan inte uteslutas fullständigt.
- Ökad infektionsfrekvens.
- På patienter med central venös access har fall av centrallinjeblodkroppar beskrivits.
- Trots partikelfilter i plasmans returledning till LIFE aferessystem kan man inte utesluta risken för att partiklar som är mindre än 5 µm i diameter kommer in i patienten. Inga kliniska problem på grund av upptag av partiklar har någonsin beskrivits eller misstänkts för TheraSorb aferes.

Enskilda fall har beskrivits med följande biverkningar:
- Perioral och perifer parestesi;
- Smakrubbning;
- Minskning av serumalbumin;
- Lunginflammation, tillfällig uppmärksamhetsstörning;
- Kortvariga förändringar i elektrolyter, kreatinin, hemoglobin, leverfunktionstester eller fibrinogena nivåer har upptäckts. Immunsystemskomponenter kan också påverkas flyktigt, med ökade leukocytkoncentrationer och aktivering av det komplementära systemet;
- Buksmärta.

Alla allvarliga incidenter som inträffat i samband med den här produkten ska rapporteras till Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG (med de kontaktuppgifter som anges) och till ansvarig myndighet i det EU-land där den som använder produkten är verksam och där patienten behandlats.

Varningar och försiktighetsåtgärder
Allmänt
- **Adsorbern får bara användas på den patient som den ursprungligen tilldelats. I annat fall kan korskontaminering och påföljande infektioner uppkomma.**
- **Korrekta hygienåtgärder måste följas strikt vid hantering av adsorbern för att undvika mikrobiell och viral kontaminering, exempelvis vid anslutning av adsorbern till den extrakorporala vätskevägen.**
- **Adsorbern får inte användas om den eller dess förpackning är skadad (t.ex. sprickor i höljet, läckande anslutningar), om en mikrobiell kontaminering upptäcks eller om viral kontamination betraktas som möjlig.**
- **Inga blodceller eller blodcellspartiklar får komma in i adsorbern. För att förhindra att koagel bildas i slangsystemet och adsorbern får systemets cirkulation inte stanna upp under längre perioder.**
- **Allt material som har varit i kontakt med blod eller plasma måste behandlas och avfallshanteras som biologiskt riskmaterial enligt kraven i standarderna för sjukhus eller institutioner.**
- **TheraSorb - PBS-Azide är toxiskt och kan orsaka akuta kliniska symptom om patienten av misstag infuseras med detta. Preserveringsbufferten måste spolas bort helt och hållet från varje adsorber med den sköljningsvolym som anges nedan.**
- **Av säkerhetsskäl bör PBS-Azides preserveringsbuffert tas in i behandlingsrummet först efter att behandlingssessionen avslutats och patienten har kopplats loss från den extrakorporala vätskevägen.**

Patientrelaterat
- **Långvarig antikoagulationsbehandling eller koagulationsrubbningar måste beaktas när den enskilda patientens antikoagulationsschema upprättas. Om ACD-A (syra-citrat-dextros-A) eller andra agens som bildar kalciumkomplex används som antikoagulant är det avgörande att patientens koncentrationsnivå av fritt (joniserat) kalcium övervakas noga och att eventuell relativ hyperkalcemi åtgärdas genom oral eller intravenös tillförsel av kalcium.**
- **I förebyggande syfte rekommenderas noggrann övervakning av blodcirkulationen.**
- **För patienter med känd rubbning av hjärtrytmen (eller misstänkt predisponering för detta) får anti-koagulation med ACD-A endast användas efter noggrann bedömning av läkare.**
- **För patienter med positiv hepatitserologi bör Ig-immunoadsorption endast utföras efter en mycket genomgripande bedömning av indikationen, då risken att återaktivera sjukdomen finns.**
- **För tillfället finns ingen information gällande användning av TheraSorb - Ig omni 5 hos ammande kvinnor. I sådana fall ska behandling med TheraSorb - Ig omni 5 enbart utföras efter mycket noggrann bedömning av läkaren.**
- **Vid behandling av spädbarn och små barn krävs särskild uppmärksamhet på den extrakorporala blodvolym som behövs för behandlingen. I detta fall rekommenderas att ta kontakt med tillverkaren.**
- **Särskild försiktighet ska iakttas vid misstänkta allergier mot immunglobulin från kameldjur eller agaros.**
- **Patientaccessen måste övervakas noggrant för att undvika inflammationer och sklerosering av punkterade vener.**

Användningsmetod
TheraSorb - Ig omni 5 adsorber är utformad enbart för användning med plasma. När plasma passerar genom adsorbern binds immunglobuliner eller immunkomplex specifikt till den Sepharose-baserade adsorbermatrisen av de bundna proteinerna. Den renade plasman återförs till patienten tillsammans med de tidigare separerade blodcellerna.
För att behandla en patient behövs två TheraSorb - Ig omni 5 adsorbers (ett adsorberpar). För att förhindra saturering och för att avlägsnandet ska vara effektivt fylls och regenereras adsorberna omväxlande upprepade gånger (= cykler). Under ersättningen av plasma med NaCl och omvänt går det inte att undvika en blandning av de båda vätskefaserna och detta leder till att en viss mängd plasma avleds till uppsamlingspåsen. Denna typ av plasmaförlust ökar antalet valda påfyllnings- och regenerationscykler för en procedur. Antalet cykler för en behandlingssession är därför begränsad till max 40. Över denna gräns kan plasmaförlusten vara högre än den tillåtna volymen plasma för en donation (650/750/850 mL för donator med en kroppsvikt på 50–60 kg/60–70 kg/> 70 kg). Plasmaförlusten måste beaktas vid valet av påfyllningsvolym för plasma och antalet påfyllningscykler.

Med en gräns på 40 är antalet cykler, och därmed varaktigheten för behandlingssessionen, den behandlande läkarens ansvar.

Hur länge en immunoadsorptionsbehandling med TheraSorb - Ig omni 5 ska pågå beror på grundkoncentrationen av immunglobulin eller fria lätta molekylkedjor, patientens plasmavolym och den slutkoncentration av immunglobulin som är målet. För att minska den inledande Ig-koncentrationen med 60 % behandlas 1,5–2,0 av patientens plasmavolymer, beroende på utgångsvärdet (20 till 25 cykler per behandlingstillfälle är vanligt). Hur ofta behandlingstillfällena äger rum beror på indikationen och syftet med behandlingen. För att kontrollera resultatet av behandlingen bör koncentrationen av immunglobulin och fria lätta molekylkedjor i plasma eller serum mätas före och efter varje immunoadsorptionsbehandling med TheraSorb - Ig omni 5.

TheraSorb adsorbers måste användas tillsammans med komponenterna i LIFE aferessystem (som tillhandahålls av Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) enligt nedanstående angivelser. Dessa komponenter har testats för att vara säkra och effektiva tillsammans med adsorbern vid en aferesprocedur. Varje LIFE-aferesenhet utför tillämpningen med adsorberspecifika gränsvärden som inte kan ändras för alla parametrar.

Användning av adsorbern i kombination med enheter och system från andra tillverkare har inte testats av Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG och deras säkerhet och effektivitet kan inte garanteras av Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Generellt ska specificerad kvalitet, kvantitet, tider och flödeshastigheter för de olika vätskorna i den extrakorporala vätskevägen följas vid en patientbehandling. För att genomföra en plasmabehandling med TheraSorb - Ig omni 5 adsorber måste adsorberna kopplas parvis till ett extrakorporalt system för att kunna preparera och fylla adsorbern, tappa ut och återföra blod, separera plasma och för att spola plasma genom en adsorber samtidigt som den andra hanterar alla regenereringsmoment inklusive den slutliga regenereringen och preservering enligt specifikationerna nedan.
I allmänhet är det obligatoriskt att använda de lösningssammansättningar och deras minsta applikationsvolymer och maximala flödeshastigheter som specificeras av Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.

Allmänna instruktioner för hantering
Följ anvisningarna i användarhandboken. De viktigaste stegen i hanteringen beskrivs nedan. Observera att LIFE aferessystem utför alla moment automatiskt om inget annat anges.
Hygienåtgärder måste följas strikt vid förfaranden under inställning, behandling och efter behandling för att undvika mikrobiell och viral kontaminering vid anslutning av slangen.
Trycket inuti absorbern måste alltid vara högre än det atmosfäriska trycket men får inte överstiga 1 bar. Tryckskillnaden mellan adsorberns in- och utlopp måste alltid vara mindre än 700 mbar.

Förbereda aferessystemet
För att undvika oavsiktlig vätsketillförsel ska patienten inte anslutas till vätskevägen under förberedelsefasen.
- Ta ut adsorbern från kylskåpet och återsuspendera adsorbermatrisen genom att skaka den kraftigt i början av prepareringsprocessen. Adsorbern ska hålla rumstemperatur innan den ansluts till slangsatsen för att undvika skador när anslutningarna öppnas.
- (första behandling) Innan den första användningen, kontrollera att krympförpackningen är oskadd eftersom en skadad krympförpackning indikerar en potentiell försämring av den sterila förpackningen. Därefter måste var och en av adsorbers TheraSorb - Ig omni 5 tydligt märkas med patientens efternamn, förnamn, födelsedatum och första användningsdatum.
- Låt två adsorbers klicka fast i hållaren.
- (varje behandling) Placera adsorberhållaren direkt i LIFE-utrustningens konsol.
- Innan adsorbern ansluts sköljs systemet ur (med 0,9% NaCl-lösning) för att avlägsna kvarvarande luft.
- Anslut adsorbern till slangsatsen i upprätt och orörligt läge. Adsorberinloppet kopplas till ingångsledningen och adsorberutloppet till slangsatsens utgångsledning.
- Slangsatsens inloppsledning måste vara försedd med ett avluftnings/partikelfilter (porstorlek 5 µm) innan den kopplas till adsorberns inlopp.
- Försäkra dig om att ett partikelfilter med en porstorlek på 5 µm sitter i slangsatsens returledning för plasma för att undvika att Sepharose kommer in av misstag om en adsorbers retentionsmembran är defekt.
- Försäkra dig om att slangsatsen är försedd med droppkammare för att fånga upp luft, både i blodutlopps- och returledningen.

Droppkammare och filter har kopplats till slangsatserna i förväg och är en del av LIFE aferessystem.

Varje adsorber sköljs med steril 0,9 % NaCl-lösning (minst 1000 mL före den första behandlingen och minst 600 mL före upprepad användning) för att avlägsna preserveringsbufferten.
Innan en behandlingssession påbörjas ska man kontrollera att alla nödvändiga lösningar är korrekt anslutna och att alla slangkopplingar är ordentligt stängda så att inga läckor kan uppstå. Kontrollera alla delar av den extrakorporala vätskevägen för att se om det finns tecken på läckage.

Förbereda patienten
Följ anvisningarna i användarhandboken som tillhandahålls av enhetens tillverkare.
LIFE aferesenhet utför en integritetstest av systemet innan patienten kopplas till det under behandlingens preparationsfas.

Behandlingsförlopp
Påfyllning och bearbetning av plasma utförs automatiskt av LIFE aferessystem. Stegen sammanfattas kort nedan.
Plasma leds genom den första adsorbern (flödeshastighet: 5 till 40 mL/min, påfyllningsvolym för plasma inom området 100–400 mL). En lämplig ”standardvolym” för påfyllning av plasma är 275 mL för varje cykel med en flödesvolym på ca. 30 mL/min, men det rekommenderas att anpassa volymen till patientens sjunkande patogenkoncentration under loppet av en behandlingssession för att förhindra saturering av adsorbern (detta uppnås genom att välja <automatiskt behandlingsläge> på LIFE-aferesenheten) i en tidig behandlingsfas. Det rekommenderas också att anpassa flödet av blod/plasma på ett sådant sätt att påfyllningsvolymen uppnås efter att regenereringen av den andra adsorbern har avslutats så att ineffektiv överfyllning undviks. När den första adsorbern har bearbetat en fördefinierad plasmavolym leds plasman till den andra adsorbern för ytterligare behandling.

Regeneration
Medan den andra adsorbern behandlar plasman regenereras den första adsorbern som följer:

1. 100 mL plasma i den första adsorbern ersätts med 100+24 mL NaCl och återförs till patienten (flödeshastighet: 60 mL/min). Minskning av denna ersättningsvolym ökar plasmaförlusten till uppsamlingspåsen i denna fas av regenerationen.

2. Adsorbern sköljs med ytterligare 200 mL 0,9 % NaCl-lösning som sedan leds till uppsamlingspåsen (flödeshastighet: 175 mL/min).

3. Bundna patogener elueras med minst 325 mL PA pro-buffert (pH = 1,6). Det sura pH-värdet krävs för att frige patogenerna från ligandmatrisen. Lösningen leds sedan till uppsamlingspåsen (flödeshastighet: 140 mL/min).

4. Den sura lösningen neutraliseras i adsorbern med minst 350 mL fosfatbuffrad NaCl (PBS, pH = 7,4, 30 mM PO_4) för att avlägsna kvarvarande obundet patogen och återskapa ett fysiologiskt pH-värde. Lösningen leds sedan till uppsamlingspåsen (flödeshastighet: 150 mL/min).

5. Adsorbern sköljs med minst 225 mL 0,9 % NaCl-lösning för att avlägsna överskottsfosfat (flödeshastighet: 175 mL/min). Adsorbern är nu redo för en ny fas med plasmaladdning och bearbetning.

6. Påfyllnings- och regenerationscyklerna upprepas växelvis av båda adsorbers tills patientens plasmavolym har behandlats och tillräckligt mycket patogen tagits bort. Antalet påfyllningar är begränsade till max 40 cykler.

7. När plasma ersätts med med NaCl och omvänt går det inte att undvika en blandning av de båda vätskefaserna. Med den ersättningsvolym på 100+24 mL som anges ovan måste man förvänta sig en plasmaförlust på ~27 mL per cykel. Plasmaförlusten per cykel måste beaktas vid fastställandet av antalet cykler så att plasmaförlusten hålls på kliniskt säkra nivåer för varje patient. Välj bara maximalt 40 cykler för en plasmabehandlingsprocess med TheraSorb - Ig omni 5.

Efterbehandling
Efter att en behandling har slutförts eller avslutats i förtid återförs plasman i adsorberna och slangsatsen och helblodet till patienten. Varje plasmafylld adsorber sköljs med minst 100 mL 0,9 % NaCl-lösning (flödeshastighet: inte över 60 /min) och plasman återförs till patienten.

- Koppla loss patienten från slangsatsen efter återinfusionen.
- Om test gällande mikrobiell kontaminering i adsorbern ska utförasska man ta ett prov med tillräcklig volym från adsorberns utlopp (prover som tas efter den slutliga, långa regenerationen och preserveringen kan ge falskt negativt resultat på grund av att preserveringslösningen hindrar mikrobtillväxten).

Varje adsorber elueras slutligen med minst 1000 mL PA pro (pH = 1,6) som leds till uppsamlingspåsen (flödeshastighet: 100 mL/min).
Sedan sköljs varje adsorber med minst 1000 mL av PBS-Azide preserveringsbuffert som leds till uppsamlingspåsen (flödeshastighet: 130 mL/min). De sista 100 mL av bufferten stannar kvar i adsorbern för att säkerställa preservering.

När en adsorber kopplats loss från slangsatsen stängs dess utlopps- och inloppsportar med respektive Luer Lock-hättor.
- Återsuspendera adsorbermatrisen genom att skaka adsorbern kraftigt före lagring.

Förvaring och hållbarhet
Innan TheraSorb - Ig omni 5 adsorber används för första gången måste den förvaras i kylskåp vid en temperatur på +2 °C till +8 °C (+36 °F till +46 °F). Vid all vidare användning ska adsorbern placeras i adsorberhållaren och förvaras upp-och ned i kylskåp vid en temperatur på +2 °C till +8 °C (+36 °F till +46 °F). Adsorbern får inte användas efter den sista förbrukningsdag som anges på etiketten. Adsorbern får inte användas om den är skadad (t ex sprickor i höljet, läckande anslutningar) eller om mikrobiell kontaminering upptäcks.

Återanvändning
Adsorbern är avsedd för upp till 5 behandlingssessioner för en och samma patient, om den används som specificerat.
Otillräcklig antikoagulation och felaktig regeneration och preservering kan leda till att plasma fälls ut och blockerar adsorbermatrisen, vilket orsakar otillräckligt avlägsnande av patogen och pH-neutralisering efter eluering. Ett surt pH-värde i adsorbern (< pH 6,5) under längre perioder efter neutraliseringen är en indikation på att adsorbern försämras. Det rekommenderas att mäta pH-värdet i utflödet från adsorbern efter att 105 ml NaCl har passerat genom adsorbern i de avslutande cyklerna under behandlingen (OBS! Hos LIFE-enheter sker ingen regeneration efter den sista och näst sista cykeln, så provtagningen måste ske i tid).

Garanti
Adsorbern är steril vid leveransen. Därför garanteras sterilitet enbart om förpackningen är obruten vid leverans och fram tills förpackningens försegling brutits.
Tillverkaren tar inget ansvar för skador som uppkommit genom försök från användarens sida att ändra eller reparera produkten eller för tillämpning utanför den avsedda användningen. Adsorbers får endast användas av medicinsk personal med lämplig utbildning och kvalifikation. Användarna måste instrueras av en applikationsexpert som auktoriserats av Miltenyi innan adsorbern börjar användas. Regelbunden återkvalificering rekommenderas. Att inte följa dessa instruktioner för användning gör tillverkarens garanti ogiltig.
Miltenyi Biotec tar inte något ansvar för användning av adsorbers i kombination med aferesutrustning från andra tillverkare.

Komponenter i LIFE 18™ aferes-plattform

LIFE 18 aferesenhet		REF: 330-000-098
LIFE 18 - Theraline pro	slangsats	REF: 330-000-651
LIFE 18 - Disk Separator	diskseparator	REF: 330-000-038
TheraSorb - NaCl	sköljlösning	REF: 330-000-314
TheraSorb - NaCl pro	sköljlösning	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS (30 mM PO_4)	neutraliseringsbuffert	REF: 330-000-313
TheraSorb - PBS pro	neutraliseringsbuffert	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elueringsbuffert	REF: 330-000-781

Komponenter i LIFE 21® aferes-plattform

LIFE 21 aferesenhet		REF: 330-000-621
TheraSorb - TS IA 100	slangsats	REF: 330-000-624
TheraSorb - NaCl pro	sköljlösning	REF: 330-000-704
TheraSorb - PBS pro	neutraliseringsbuffert	REF: 330-000-682
TheraSorb - PA pro	elueringsbuffert	REF: 330-000-781

Allmänt

Stor förpackning adsorbertillbehör		REF: 330-000-561
TheraSorb - PBS-Azide	preserveringsbuffert	REF: 330-000-053
ACD-A solution	antikoaguleringslösning	REF: 150-000-438

För USA: Prövningsprodukt! Begränsad av federal (eller amerikansk) lag till användning i undersökning eller efter godkännande från FDA. **Distribueras av: Miltenyi Biotec Inc.** | 2303 Lindbergh Street Auburn | CA 95602 USA | 1 800 367 6227

På **www.miltenyibiotec.com/local** hittar du din närmaste Miltenyi Biotec-representant.

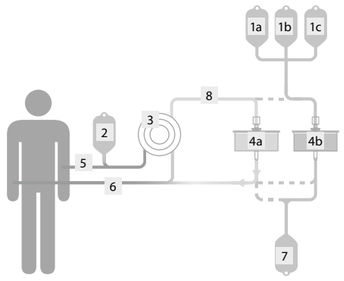
140-005-044/03 | 2020-06 | 10/11

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany | + 49 3996 158-258

TheraSorb® - Ig omni 5

REF 330-000-795

MD CE 0123



	EN	DE	IT	ES	FR	NL	TR	SK	CS	SV
	Schematic view of the adsorber treatment in double needle modus: 1a-1c Regeneration solutions 2 Anticoagulant 3 Disk separator 4a-4b Specific adsorber 5 Blood withdrawal line 6 Blood return line 7 Waste 8 Plasma	Schematische Darstellung der Adsorberbehandlung im Double-Needle-Modus: 1a-1c Regenerationslösungen 2 Antikoagulans 3 Disk Separator 4a-4b Spezifischer Adsorber 5 Blutentnahmeleitung 6 Blutrückgabeleitung 7 Abfall 8 Plasma	Vista schematica del trattamento di adsorbimento in modalità a due aghi: 1a-1c Soluzioni rigeneranti 2 Anticoagulante 3 Disco separatore 4a-4b Adsorbitore specifico 5 Linea di prelievo del sangue 6 Linea di ritorno del sangue 7 Linea di scarico 8 Plasma	Vista esquemática del tratamiento con adsorbentes en el modo de aguja doble: 1a-1c Soluciones de regeneración 2 Anticoagulante 3 Disco separador 4a-4b Adsorbente específico 5 Línea de extracción de sangre 6 Línea de retorno de sangre 7 Desechos 8 Plasma	Vue schématique du traitement d'adsorption en mode double aiguille : 1a-1c Solutions de régénération 2 Anticoagulant 3 Disque séparateur 4a-4b Adsorbeur spécifique 5 Ligne artérielle 6 Ligne veineuse 7 Déchets 8 Plasma	Schematische weergave van de adsorptiebehandeling met de dubbele naaldmethode: 1a-1c Regeneratieoplossingen 2 Anticoagulans 3 Disk separator 4a-4b Specifieke absorbeervaten 5 Bloedafnamelijn 6 Bloedretourlijn 7 Afval 8 Plasma	Çift iğne modunda adsorber tedavisinin şematik görünümü: 1a-1c Rejenerasyon çözeltileri 2 Antikoagülan 3 Disk separatörü 4a-4b Spesifik adsorber 5 Kan çekme hattı 6 Kan geri dönüş hattı 7 Atık 8 Plazma	Schematický pohľad na procedúru s adsorbérom v dvojžilovom režime: 1a-1c Regeneračné roztoky 2 Antikoagulant 3 Diskový separátor 4a-4b Špecifický adsorbér 5 Vedenie odoberanej krvi 6 Vedenie návratu krvi 7 Odpad 8 Plazma	Schématické znázornění funkčního principu adsorbéru v režimu se dvěma žilními vstupy: 1a-1c Regenerační roztoky 2 Antikoagulant 3 Diskový separátor 4a-4b Adsorbér 5 Linka odběru krve z těla 6 Linka návratu krve zpět do těla 7 Odpad 8 Plazma	Schematisk översikt av adsorberbehandling i läge med dubbel nål: 1a–1c Regenerationslösning 2 Antikoagulant 3 Diskseparator 4a–4b Specifik adsorber 5 Blodinsamlingsslang 6 Blodreturslang 7 Uppsamlingspåse 8 Plasma
MD	Medical device	Medizinprodukt	Dispositivo medico	Producto sanitario	Dispositif médical	Medisch hulpmiddel	Tıbbi cihaz	Zdravotnícka pomôcka	Zdravotnický prostředek	Medicinteknisk produkt
	Consult instructions for use	Gebrauchsanweisung beachten	Consultare le istruzioni per l'uso	Consultar instrucciones de uso	Consulter les instructions d'utilisation	Raadpleeg de gebruiksinstructies	Kullanma talimatını dikkate alın	Konzultujte pokyny na použitie	Konzultujte návod k použití	Läs anvisningarna före användning
	Caution	Achtung	Attenzione	Atención	Attention	Voorzichtig	Dikkat	Upozornenie	Upozornění	Observera
	Fragile, handle with care	Zerbrechlich, mit Sorgfalt handhaben	Fragile, maneggiare con cura	Frágil, manejar con cuidado	Fragile, manipuler avec précaution	Breekbaar, voorzichtig behandelen	Kırılabilir, dikkatli kullanınız	Krehké, manipulujte opatrne	Křehké, zacházejte opatrně	Ömtåligt, hanteras försiktigt
	Do not use if package is damaged	Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden	Da non usare se la confezione è danneggiata	No utilizar si el embalaje está dañado	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé	Bij beschadigde verpakking niet gebruiken	Paket hasarlıysa kullanmayın	Výrobok nepoužívajte, ak je balenie poškodené	Nepoužívejte, je-li balení poškozeno	Använd ej vid skadad förpackning
	Use-by date	Verwendbar bis	Utilizzare entro	Fecha de caducidad	Utiliser jusque	Vervaldatum	Son kullanma tarihi	Dátum spotreby	Použít do	Används före
	Temperature limit	Temperaturgrenzwert	Limite di temperatura	Limitación de temperatura	Limite de température	Temperatuurlimiet	Sıcaklık limiti	Teplotné obmedzenie	Omezení teploty	Temperaturgräns
	Single patient - multiple use	Einzelpatient - Mehrfachnutzung	Singolo paziente - uso multiplo	Paciente único - uso múltiple	Patient unique - usage multiple	Enkele patiënt - meervoudig gebruik	Tek hasta - çoklu kullanım	Jeden pacient - viacnásobné použitie	Jeden pacient - vícenásobné použití	En (1) patient - flerfaldigt bruk
	Patient	Patient	Paziente	Paciente	Patient	Patiënt	Hasta	Pacient	Pacient	Patient
STERILE A	Sterile fluid path, sterilized using aseptic processing techniques	Steriler Flüssigkeitsweg, sterilisiert durch Anwendung aseptischer Verfahrenstechniken	Percorso per fluidi sterile, sterilizzato con tecniche di lavorazione asettica	Vía de líquido estéril, esterilizada con técnicas de procesamiento asépticas	Circuit de soluté stérile, stérilisé à l'aide de techniques de conditionnement aseptique	Steriele vloeistoflijn, gesteriliseerd met gebruik van aseptische verwerkingstechnieken	Steril sıvı yolu, aseptik işleme teknikleri kullanılarak sterilize edilmiş	Sterilná dráha tekutiny, sterilizovaná aseptickými pracovnými postupmi	Sterilní dráha tekutiny, zajišťována metodami aseptického zpracování	Steril vätskeväg, steriliserad med aseptiska bearbetningsmetoder
	Single sterile barrier system with protective packaging outside	Einfaches Sterilbarrieresystem mit Schutzverpackung außen	Il simbolo raffigurato indica la singola barriera sterile del prodotto con confezione protettiva all'interno	El símbolo representado se refiere a la barrera estéril individual del producto con embalaje protector en el interior	Système de barrière stérile simple avec emballage protecteur extérieur	Het afgebeelde symbool geeft de enkelvoudige steriele barrière van het product aan met beschermende verpakking binnenin	Gösterilen sembol, ürünün içi koruyucu ambalajlı tek steril bariyer sistemine işaret eder	Zobrazený symbol znamená jednoduchý bariérový systém výrobku s ochranným vnútorným obalom	Systém na bázi jednoduché sterilní bariéry s ochranným vnějším obalem	Den här symbolen visar att produkten är försedd med en enkel steril barriär med invändig skyddsförpackning
	Non-pyrogenic fluid path	Pyrogenfreier Flüssigkeitsweg	Percorso per fluidi non pirogeno	Vía de líquido apirogénica	Circuit de soluté non pyrogène	Niet-pyrogene vloeistoflijn	Pirojenik olmayan sıvı yolu	Nepyrogénna dráha tekutiny	Nepyrogenní oběh	Ej brandfarlig vätskeväg
	Adsorber accessories package	Zubehörpaket für Adsorber	Confezione di accessori per adsorbitore	Caja de accesorios para columna	Carton d'accessoires pour adsorbeur	Accessoirespakket absorbeervat	Adsorber aksesuar paketi	Balenie príslušenstva adsorbéra	Balení doplňkového vybavení adsorbéru	Adsorbertillbehörsförpackning
	Adsorber holder	Adsorberhalterung	Sostegno per adsorbitori	Soporte para las columnas	Support adsorbeur	Absorbeervathouder	Adsorber tutucu	Držiak adsorbéra	Držák adsorbéru	Adsorberhållare
	Patient Chipcard	Patientenchipkarte	Scheda chip del paziente	Tarjeta con chip para paciente	Carte à puce patient	Patiëntenchipkaart	Hasta çip kartı	Čipová karta pacienta	Čipová kartička pacienta	Patient-chipkort
REF	Catalogue number	Artikelnummer	Numero di catalogo	Número de catalogo	Référence du catalogue	Bestelnummer	Katalog numarası	Katalógové číslo	Katalogové číslo	Katalognummer
LOT	Batch code	Chargencode	Codice del lotto	Código de lote	Code du lot	Lot code	Lot (parti) tanımı	Kód šarže	Kód šarže	Satsnummer
QTY	Contents of the packaging	Packungsinhalt	Contenuto della confezione	Contenido del embalaje	Contenu du conditionnement	Inhoud van de verpakking	Paket içeriği	Obsah balenia	Obsah obalu	Förpackningens innehåll
UDI	Unique Device Identifier	Einmalige Produktkennung	Identificativo unico del dispositivo	Identificador único del producto	Identifiant unique des dispositifs	Unieke code voor hulpmiddelidentificati	Benzersiz cihaz tanımı	Unikátny identifikátor pomôcky	Jedinečný identifikátor prostředku	Unik produktidentifiering
	Manufacturer	Hersteller	Fabbricante	Fabricante	Fabricant	Fabrikant	Üretici	Výrobca	Výrobce	Tillverkare
	Date of manufacture	Herstellungsdatum	Data di fabbricazione	Fecha de fabricación	Date de fabrication	Datum van fabricage	Üretim tarihi	Dátum výroby	Datum výroby	Tillverkningsdatum
	Phone	Telefon	Telefono	Teléfono	Téléphone	Telefoon	Telefon	Telefón	Telefon	Telefon

140-005-044-03 | 2020-06 | 11/11