



Drug Delivery Embolisation System
INSTRUCTIONS FOR USE

STERILE
SINGLE USE ONLY
NON-PYROGENIC

Sterilised by steam

Do not use if the package is opened or damaged

DC Bead with doxorubicin

DESCRIPTION:

DC Bead are precisely calibrated, hydrogel Drug Delivery Embolisation System. DC Bead, are made from polyvinyl alcohol, are biocompatible, hydrophilic and non-resorbable.

DC Bead is capable of loading and eluting doxorubicin and is available in the following size ranges:

Nominal Bead Size	Label Colour	Upon loading with doxorubicin, DC Bead undergo a slight decrease in size, up to 20% when loading at 25mg/ml.
100 – 300 µm	Yellow	
300 – 500 µm	Blue	
500 – 700 µm	Red	
700 – 900 µm	Green	

PRESENTATION:

- 10 ml glass vial.
- Each vial contains approximately 2 ml of DC Bead in non-pyrogenic, sterile, physiological buffered saline solution. The total volume of saline and DC Bead is approximately 8ml.
- The vial is stopper sealed by an aluminum cap equipped with a colour-coded lid.
- Each vial is intended for single patient use only. Do not resterilize. Any unused material should be discarded.

INDICATIONS:

DC Bead[®] with doxorubicin is indicated for trans-arterial chemoembolization (TACE) of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

CONTRAINDICATIONS – DC BEAD:

- Patients intolerant to vascular occlusion procedures.
- Vascular anatomy that precludes catheter placement or emboli injection.
- Presence or likely onset of vasospasm.
- Presence or likely onset of haemorrhage.
- Presence of severe atheromatous disease.
- Presence of feeding arteries smaller than distal branches from which they emerge.
- Presence of patent extra-to-intracranial anastomoses or shunts.
- Presence of collateral vessel pathways potentially endangering normal territories during embolization.
- Presence of end arteries leading directly to cranial nerves.
- Presence of arteries supplying the lesion not large enough to accept DC Bead.
- Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of DC Bead into the lesion.
- Do not use DC Bead in the following applications:
 - i. Embolization of non-malignant tumours.
 - ii. Embolization of large diameter arteriovenous shunts (i.e. where the blood does not pass through the arterial/capillary/venous transition but directly from artery to vein).
 - iii. Any vasculature where DC Bead Embolic Agent could pass directly into the internal carotid artery or other non-target territories.

CONTRAINDICATIONS – DOXORUBICIN:

- See doxorubicin package insert for contraindications regarding use.

WARNING: Studies have shown that DC Bead do not form aggregates and, as a result, penetrate deeper into the vasculature as compared to similarly sized PVA particles.

CAUTIONS:

- Do not use if the vial or packaging appears damaged.
- Select the size and quantity of DC Bead appropriate for the pathology to be treated.
- Embolization with DC Bead should only be performed by a physician with appropriate interventional occlusion training in the region intended to be embolized.
- **Exceeding a loading dose of 37.5mg doxorubicin per 1ml DC Bead may lead to some systemic distribution of doxorubicin and related side effects.**

POTENTIAL COMPLICATIONS:

- Undesirable reflux or passage of DC Bead into normal arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds.
- Non-target embolization.
- Pulmonary embolization.
- Ischemia at an undesirable location.
- Capillary bed saturation and tissue damage.
- Ischemic stroke or ischemic infarction.
- Vessel or lesion rupture and haemorrhage.
- Neurological deficits including cranial nerve palsies.
- Vasospasm.
- Death.
- Recanalisation.
- Foreign body reactions necessitating medical intervention.
- Infection necessitating medical intervention.
- Clot formation at the tip of the catheter and subsequent dislodgement.

DRUG LOADING INSTRUCTIONS:

DC Bead is suitable for loading doxorubicin-HCl ONLY. Liposomal formulations of doxorubicin are not suitable for loading into DC Bead.

To obtain a final loading of 50mg doxorubicin per 2ml vial of DC Bead:

- i. Reconstitute a vial containing 50mg of doxorubicin with 2ml of sterile water for injection. Mix well to obtain a clear red solution (25mg/ml).
- ii. Remove as much saline as possible from a vial of DC Bead using a syringe with a small gauge needle.
- iii. Using a syringe and needle add the 2ml of reconstituted doxorubicin solution directly to the vial of DC Bead.
- iv. Agitate the DC Bead/doxorubicin solution occasionally to encourage mixing until the DC Bead is red. Although the solution retains a red colour, the doxorubicin will be loaded.
- v. Loading will take a minimum of 20 minutes for the smallest size DC Bead and up to 120 minutes for the largest size DC Bead.
- vi. Prior to use, transfer the DC Bead loaded with doxorubicin to a syringe and add an equal volume of non-ionic contrast media. Invert the syringe gently to obtain an even suspension of DC Bead.
- vii. A dose of up to 37.5mg doxorubicin per ml DC Bead can be loaded.
- viii. **The maximum recommended total dose of doxorubicin per procedure is 150mg.**

STORAGE OF DRUG LOADED DC BEAD:

DC Bead loaded with doxorubicin may be stored for up to 24 hours in a fridge at 2-8°C in the presence or absence of non-ionic contrast media.

DC Bead loaded with doxorubicin is physically and chemically stable for 14 days if stored in a refrigerator at 2-8°C. Once mixed with contrast media DC Bead loaded with doxorubicin is physically and chemically stable for 7 days if stored in a refrigerator at 2-8°C.

DELIVERY INSTRUCTIONS:

- Carefully evaluate the vascular network associated with the lesion using high resolution imaging prior to beginning the embolization procedure.
- DC Bead is available in a range of sizes. Care should be taken to choose the appropriate size of DC Bead that best matches the pathology (i.e. vascular target/vessel size) and provides the desired clinical outcome.

- Choose a delivery catheter based on the size of the target vessel. DC Bead can tolerate temporary compression of 20% to 30% in order to facilitate passage through the delivery catheter.
- Introduce the delivery catheter into the target vessel according to standard techniques. Position the catheter tip as close as possible to the treatment site to avoid inadvertent occlusion of normal vessels.
- DC Bead is not radio-opaque. It is recommended to monitor the embolization under fluoroscopic visualization by adding the desired amount of contrast medium to the suspension fluid.
 - Take care to ensure proper suspension of the DC Bead in the contrast medium to enhance distribution during injection.
 - Draw the DC Bead into a syringe needle of a size greater than or equal to 19 gauge (1.07 mm).
 - Slowly inject DC Bead into the delivery catheter under fluoroscopic visualization while observing the contrast flow rate. Exercise conservative judgment in determining the embolization endpoint.
- Upon completion of the treatment, remove the catheter while maintaining gentle suction so as not to dislodge DC Bead still within the catheter lumen.
- Discard any unused DC Bead loaded with doxorubicin.
- The recommended size of catheter for each bead size are outlined below:

Nominal Bead Size	Recommended Catheter for unloaded DC Bead	Recommended Catheter for Doxorubicin Loaded DC Bead
100 – 300µm	> 2.4 Fr	> 2.4 Fr
300 – 500µm	> 2.4 Fr	> 2.4 Fr
500 – 700µm	> 2.7Fr	> 2.7 Fr
700 – 900µm	> 4.0 Fr	> 4.0 Fr

CONSERVATION AND STORAGE:

- Store unopened DC Bead in a cool, dry and dark place in its original packaging.
- Use by the date indicated on the vial label.
- Do not freeze.

DC Bead with irinotecan

DESCRIPTION:

Upon loading with Irinotecan, DC Bead undergo a slight decrease in size, up to 30% when loading at 50mg/ml.

INDICATIONS:

DC Bead are intended to be loaded with irinotecan for the purpose of:

- Embolization of vessels supplying malignant colorectal cancer metastasised to the liver (mCRC)
- Delivery of a local, controlled, sustained dose of irinotecan to the mCRC.

CONTRAINDICATIONS - irinotecan:

See irinotecan package insert for contraindications regarding use.

CAUTIONS:

On addition of contrast/water mixture to loaded beads some irinotecan will be eluted. On delivery a bolus of between 10-20mg irinotecan may be delivered. Exceeding a loading dose of 50mg irinotecan per 1ml DC Bead may lead to some systemic distribution of irinotecan and related side effects. Do not use irinotecan loaded DC Bead with contrast agents containing salts (eg. Calcium chloride)

DRUG LOADING INSTRUCTIONS:

DC Bead are suitable for loading irinotecan solution (20mg/ml) ONLY.

To obtain a final loading of 100mg Irinotecan per 2ml vial of DC Bead:

- Remove as much saline as possible from a vial of DC Bead using a syringe with a small gauge needle.
- Using a syringe and needle add the 5ml of Irinotecan solution directly to the vial of DC Beads.
- Agitate the DC Bead / irinotecan solution gently to encourage mixing then allow to stand. The beads will turn a turquoise colour as the loading progresses.
- Loading will take a minimum of 2hrs for all sizes of DC Bead.
- Prior to use, transfer the DC Bead loaded with irinotecan to a syringe and add an equal volume of non-ionic contrast media. Invert the syringe gently to obtain an even suspension of DC Bead.

- A dose of up to 50mg Irinotecan per ml DC Bead can be loaded.
- The maximum recommended total dose of Irinotecan per procedure is 200mg.

STORAGE OF DRUG LOADED DC BEADS:

DC Bead loaded with irinotecan may be stored for up to 24 hours in a fridge at 2-8°C or 4 hrs at room temperature in the presence or absence of non-ionic contrast media.

DC Bead loaded with irinotecan is physically and chemically stable for 14 days if stored in a refrigerator at 2-8°C. Once mixed with contrast media DC Bead loaded with irinotecan must be used immediately.

DELIVERY INSTRUCTIONS:

Discard any unused DC Bead loaded with irinotecan.

The following table shows the sizes of catheter which are compatible with delivering the product.

Microcatheter Size	Loading with irinotecan	Compatible DC Bead	
		100-300µm	300-500µm
5Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y	Y
3.0 Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y	Y
2.7 Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y	Y
2.4Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y	Y
2.3 Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y*	Y*
1.8 Fr	Unloaded	Y	Y
	Loaded	Y*	Y*

*Not tested but expected to deliver without any issues

PACKAGE LABEL:

REF Catalogue number	Steam Sterilised	Protect from moisture
LOT Batch number/Lot number	Use before/Expiry	Attention see instructions for use
Do not reuse	Protect from light	Do not freeze

Français

Microsphères d'embolisation à libération de médicament CONSIGNES D'UTILISATION

STÉRILE
À USAGE UNIQUE
NON PYROGÈNE

Stérilisé à la vapeur

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé

DC Bead chargées de doxorubicine

DESCRIPTION :

Les DC Bead sont des microsphères d'embolisation à libération de médicament, en hydrogel, calibrées avec précision. Produites à partir d'alcool polyvinylique, elles sont biocompatibles, hydrophiles et non résorbables.

Les DC Bead sont capables de charger et d'éluier de la doxorubicine et sont disponibles dans les tailles suivantes :

Taille nominale des microsphères	Couleur de l'étiquette	Lors du chargement de la doxorubicine, la taille des DC Bead diminue légèrement (jusqu'à 20 % pour un chargement à 25 mg/ml).
100 – 300 µm	Jaune	
300 – 500 µm	Bleu	
500 – 700 µm	Rouge	
700 – 900 µm	Vert	

PRÉSENTATION :

- Flacon en verre de 10 ml.
- Chaque flacon contient approximativement 2 ml de DC Bead dans une solution saline tamponnée non pyrogène et stérile. Le volume total de solution saline et de DC Bead est d'environ 8 ml.
- Le flacon est scellé par une capsule en aluminium munie d'un couvercle à code couleur.
- Chaque flacon est conçu pour être utilisé sur un seul patient. Ne pas restériliser. Mettre au rebut toute quantité de produit non utilisée.

INDICATIONS :

Les DC Bead® avec doxorubicine sont indiquées pour l'achimioembolisation transartérielle (TACE) des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non résecables.

CONTRE-INDICATIONS – DC BEAD :

- Patients ne supportant pas les procédures d'occlusion vasculaire.
- Anatomie vasculaire qui exclut la mise en place d'un cathéter ou l'embolisation par perfusion.
- Présence ou apparition probable d'un vasospasme.
- Présence ou apparition probable d'une hémorragie.
- Présence d'une athérosclérose grave.
- Présence d'artères d'irrigation plus petites que les branches distales dont elles émergent.
- Présence de shunts ou d'anastomoses extra-intracrâniennes perméables.
- Présence de voies vasculaires collatérales partant de vaisseaux susceptibles de compromettre des zones normales lors de l'embolisation.
- Présence d'artères terminales conduisant directement aux nerfs crâniens.
- Présence d'artères alimentant la lésion pas assez larges pour recevoir les DC Bead.
- Résistance vasculaire à la périphérie des artères d'irrigation excluant le passage des DC Bead dans la lésion.
- Ne pas utiliser les DC Bead dans les applications suivantes :
 - i. Embolisation de tumeurs non malignes.
 - ii. Embolisation de shunts artérioveineux de grand diamètre (c'est-à-dire que le sang passe directement de l'artère à la veine sans transiter par des artères/capillaires/veines).
 - iii. Tout système vasculaire dans lequel les DC Bead pourraient passer directement dans l'artère carotide interne ou dans des zones non ciblées.

CONTRE-INDICATIONS – DOXORUBICINE :

– Voir la notice de la doxorubicine pour les contre-indications concernant son utilisation.

AVERTISSEMENT : Des études ont montré que les DC Bead ne forment pas d'agrégats et qu'elles pénètrent donc plus profondément dans le système vasculaire que les particules PVA de taille similaire.

MISES EN GARDE :

- Ne pas utiliser si le flacon ou l'emballage est endommagé.
- Sélectionner la taille et la quantité des DC Bead en fonction de la pathologie à traiter.
- Seul un médecin formé aux procédures d'occlusion interventionnelles dans la région à emboliser peut procéder à une embolisation avec DC Bead.
- **Une dose de chargement supérieure à 37,5 mg de doxorubicine pour 1 ml de DC Bead peut entraîner une distribution systémique de la doxorubicine, avec les effets secondaires associés.**

COMPLICATIONS ÉVENTUELLES :

- Reflux indésirable ou passage des DC Bead dans des artères normales adjacentes à la lésion ciblée ou au travers de la lésion ciblée dans d'autres artères ou lits artériels.
- Embolisation hors cible.
- Embolisation pulmonaire.
- Ischémie à un endroit non souhaité.
- Saturation du lit capillaire et lésions tissulaires.
- Accident vasculaire cérébral ischémique ou infarctus ischémique.
- Rupture d'un vaisseau ou de la lésion et hémorragie.
- Déficience neurologique, notamment paralysie des nerfs crâniens.
- Vasospasme.
- Décès.

- Recanalisation.
- Réactions aux corps étrangers nécessitant une intervention médicale.
- Infection nécessitant une intervention médicale.
- Formation de caillots à l'extrémité du cathéter et délogement consécutif.

INSTRUCTIONS DE CHARGEMENT DU MÉDICAMENT :

Les DC Bead ne conviennent que pour un chargement avec de la doxorubicine HCl. Les formulations liposomales de doxorubicine ne conviennent pas au chargement dans les DC Bead.

Pour obtenir un chargement final de 50 mg de doxorubicine par flacon de 2 ml de DC Bead :

- i. Reconstituer un flacon contenant 50 mg de doxorubicine avec 2 ml d'eau PPI. Bien mélanger jusqu'à obtenir une solution rouge transparente (25 mg/ml).
- ii. Retirer autant de solution saline que possible du flacon de DC Bead à l'aide d'une seringue avec aiguille de petit calibre.
- iii. Ajouter à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille les 2 ml de solution de doxorubicine reconstituée directement dans le flacon de DC Bead.
- iv. Agiter régulièrement la solution DC Bead/doxorubicine pour favoriser le mélange jusqu'à ce que les DC Bead soient rouges. La doxorubicine est chargée même si la solution reste rouge.
- v. Le chargement prend au moins 20 minutes pour la plus petite taille de DC Bead et jusqu'à 120 minutes pour la plus grande taille.
- vi. Avant utilisation, transférer les DC Bead chargées de doxorubicine dans une seringue et ajouter un volume égale de produit de contraste non ionique. Retourner délicatement la seringue pour obtenir une suspension homogène de DC Bead.
- vii. Il est possible de charger une dose maximale de 37,5 mg de doxorubicine par ml de DC Bead.
- viii. **La dose totale maximale recommandée de doxorubicine par intervention est de 150 mg.**

STOCKAGE DES DC BEAD CHARGÉES :

Les DC Bead chargées de doxorubicine peuvent être stockées 24 heures maximum dans un réfrigérateur à une température de 2-8 °C, qu'elles soient mélangées ou non à du produit de contraste non ionique.

Les DC Bead chargées de doxorubicine sont physiquement et chimiquement stables pendant 14 jours si elles sont stockées dans un réfrigérateur à une température de 2-8 °C, 7 jours une fois qu'elles ont été mélangées au produit de contraste.

CONSIGNES D'ADMINISTRATION :

- Évaluer soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion à l'aide d'imagerie à haute résolution avant de commencer la procédure d'embolisation.
- Les DC Bead sont disponibles dans diverses tailles. Choisir soigneusement la taille appropriée en fonction de la pathologie (à savoir cible vasculaire/taille du vaisseau) et du résultat clinique souhaité.
- Choisir le cathéter d'administration en fonction de la taille du vaisseau cible. Les DC Bead peuvent subir une compression temporaire de 20 à 30 % afin de faciliter leur passage dans le cathéter d'administration.
- Introduire le cathéter d'administration dans le vaisseau cible conformément aux techniques standard. Positionner l'extrémité du cathéter aussi près que possible du site à traiter pour éviter toute occlusion accidentelle de vaisseaux normaux.
- Les DC Bead ne sont pas radio-opaques. Il est recommandé de surveiller l'embolisation sous visualisation fluoroscopique en ajoutant la quantité souhaitée de produit de contraste au liquide de mise en suspension.
 - i. Veiller à assurer une suspension appropriée des DC Bead dans le produit de contraste pour optimiser la distribution lors de l'injection.
 - ii. Prélever les DC Bead à l'aide d'une aiguille de seringue de calibre supérieur ou égal à 19 (1,07 mm).
 - iii. Injecter lentement les DC Bead dans le cathéter d'administration sous visualisation fluoroscopique tout en surveillant le débit du produit de contraste. Rester prudent lors de la détermination du point limite d'embolisation.
- Une fois le traitement terminé, retirer le cathéter tout en maintenant une légère aspiration afin de ne pas déloger les DC Bead qui se trouvent encore dans la lumière du cathéter.
- Mettre au rebut les DC Bead chargées de doxorubicine non utilisées.

- Le tableau suivant indique la taille de cathéter recommandée pour chaque taille de microsphère :

Taille nominale des microsphères	Cathéter recommandé pour les DC Bead non chargées	Cathéter recommandé pour les DC Bead chargées
100 – 300 µm	> 2,4 F	> 2,4 F
300 – 500 µm	> 2,4 F	> 2,4 F
500 – 700 µm	> 2,7 F	> 2,7 F
700 – 900 µm	> 4,0 F	> 4,0 F

CONSERVATION ET STOCKAGE :

- Conserver les flacons de DC Bead non ouverts à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière, dans leur emballage d'origine.
- Utiliser avant la date indiquée sur l'étiquette du flacon.
- Ne pas congeler.

DC Bead chargées d'irinotécan

DESCRIPTION :

Lors du chargement de l'irinotécan, la taille des DC Bead diminue légèrement (jusqu'à 30 % pour un chargement à 50 mg/ml).

INDICATIONS :

Les DC Bead sont conçues pour être chargées avec de l'irinotécan pour les applications suivantes :

- Embolisation des vaisseaux irriguant un cancer colorectal malin avec métastases au foie (mCRC).
- Administration d'une dose locale, contrôlée et continue d'irinotécan à un mCRC.

CONTRE-INDICATIONS – IRINOTÉCAN :

Voir la notice de l'irinotécan pour les contre-indications concernant son utilisation.

MISES EN GARDE :

Lors de l'ajout du mélange produit de contraste/eau aux microsphères chargées, une partie de l'irinotécan est éluée. Au final, un bolus de 10-20 mg d'irinotécan sera délivré.

Une dose de chargement supérieure à 50 mg d'irinotécan pour 1 ml de DC Bead peut entraîner une distribution systémique de l'irinotécan, avec les effets secondaires associés.

Ne pas utiliser de DC Bead chargées d'irinotécan avec des produits de contraste contenant des sels (par exemple, du chlorure de calcium).

INSTRUCTIONS DE CHARGEMENT DU MÉDICAMENT :

Les DC Bead ne conviennent que pour un chargement avec une solution d'irinotécan (20 mg/ml).

Pour obtenir un chargement final de 100 mg d'irinotécan par flacon de 2 ml de DC Bead :

- Retirer autant de solution saline que possible du flacon de DC Bead à l'aide d'une seringue avec aiguille de petit calibre.
- Ajouter à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille les 5 ml de solution d'irinotécan directement dans le flacon de DC Bead.
- Agiter délicatement la solution de DC Bead/irinotécan pour favoriser le mélange, puis laisser reposer. Les microsphères deviennent bleu turquoise au fur et à mesure du chargement.
- Le chargement prend au moins 2 heures quelle que soit la taille des DC Bead.
- Avant utilisation, transférer les DC Bead chargées d'irinotécan dans une seringue et ajouter un volume égale de produit de contraste non ionique. Retourner délicatement la seringue pour obtenir une suspension homogène de DC Bead.
- Il est possible de charger une dose maximale de 50 mg d'irinotécan par ml de DC Bead.
- La dose totale maximale recommandée d'irinotécan par intervention est de 200 mg.

STOCKAGE DES DC BEAD CHARGÉES :

Les DC Bead chargées d'irinotécan peuvent être stockées 24 heures maximum dans un réfrigérateur à une température de 2-8 °C ou 4 heures à température ambiante, qu'elles soient mélangées ou non à du produit de contraste non ionique.

Les DC Bead chargées d'irinotécan sont physiquement et chimiquement stables pendant 14 jours si elles sont stockées dans un réfrigérateur à une température de 2-8 °C. Elles doivent être utilisées immédiatement une fois qu'elles ont été mélangées au produit de contraste.

CONSIGNES D'ADMINISTRATION :

Mettre au rebut les DC Bead chargées d'irinotécan non utilisées.

Le tableau suivant indique les tailles de cathéter compatibles pour l'administration du produit.

Taille du microcathéter	Chargement avec de l'irinotécan	DC Bead compatibles	
		100-300 µm	300-500 µm
5 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O	O
3,0 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O	O
2,7 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O	O
2,4 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O	O
2,3 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O*	O*
1,8 F	Non chargées	O	O
	Chargées	O*	O*

*Non testé mais aucun problème d'administration anticipé

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE :

REF Numero de référence	Stérilisé à la vapeur	Tenir à l'abri de l'humidité
LOT Numero de lot	Date de péremption	Attention respecter le mode d'emploi
Ne pas réutiliser	Tenir à l'abri de la lumière	Ne pas congeler

Patents

US 5,583,163

US 6,652,883

US 6,676,971

Other patents pending

Manufactured by:
Biocompatibles UK Limited

Chapman House
Farnham Business Park
Weydon Lane
Farnham
Surrey GU9 8QL
United Kingdom

Tel: +44 (0)1252 732 732

Fax: +44 (0)1252 732 777

www.biocompatibles.com