

DC Bead^{MI}

embolic Drug-Eluting Bead
INSTRUCTION FOR USE

STERILE
SINGLE USE ONLY
NON-PYROGENIC

Sterilised by steam

Do not use if the package is opened or damaged

DESCRIPTION:

DC Bead^{MI} are precisely calibrated, hydrogel embolic drug-eluting beads. DC Bead^{MI}, produced from polyvinyl alcohol, are biocompatible, hydrophilic, and non resorbable.

DC Bead^{MI} are capable of loading and eluting irinotecan and are available in the following size:

Nominal Bead Size	Label Colour	Upon loading with irinotecan, DC Bead ^{MI} undergo a decrease in size, up to 30% when loading at 50mg/ml.
70 - 150µm	Black and Yellow	

PRESENTATION:

- 10ml glass vial.
- Each vial contains approximately 2ml of DC Bead^{MI} in non-pyrogenic, sterile, physiological buffered saline. Total volume of saline and DC Bead^{MI} is approximately 8ml.
- The vial is stopper sealed by an aluminium cap equipped with a colour-coded lid.
- Each vial is intended for single patient use only. Do not resterilise. Discard any unused material.

INDICATIONS:

DC Bead^{MI} is primarily intended as an embolic agent to treat vessels supplying malignant colorectal cancer metastasised to the liver (mCRC). DC Bead^{MI} is compatible with irinotecan, which can be loaded prior to embolisation and then, as a secondary action, elute a local, controlled and sustained dose to the mCRC after embolisation.

CONTRAINDICATIONS – DC Bead^{MI}:

- 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 embolisation.
- Presence of end arteries leading directly to cranial nerves.
- Presence of arteries supplying the lesion not large enough to accept DC Bead^{MI}.
- Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of DC Bead^{MI} into the lesion.

Do not use DC Bead^{MI} in the following applications:

- Embolic agent in non-malignant tumours.
- Embolic agent in the presence of large diameter AV shunts.
- Embolic agent of arteriovenous shunts (ie. where the blood does not pass through the arterial/capillary/venous transition but directly from artery to vein).
- Any vasculature where DC Bead^{MI} embolic agent could pass directly into the internal carotid artery or other non-target territories.

CONTRAINDICATIONS – IRINOTECAN:

- See irinotecan package insert for contraindications regarding use.

WARNING: Studies have shown that DC Bead^{MI} 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 appear damaged.
- DC Bead^{MI} is not intended for use with doxorubicin
- On addition of non-ionic contrast/water mixture to loaded beads some irinotecan will be eluted over time. If the beads are not used immediately, up to 10mg irinotecan may be present in the contrast/water mixture. If this occurs a small dose of irinotecan may be available systemically at time of delivery.
- Do not use irinotecan loaded beads with contrast agents containing salts (eg. Calcium chloride)
- Ensure that DC Bead^{MI} is an appropriate size for the intended vasculature.
- Consider upsizing to a larger size of DC Bead in the presence of AV shunts or if angiographic evidence of embolisation does not appear quickly during delivery.
- Consideration should be given to Tc99m-MAA scanning if there is suspicion of AV shunting.
- Monitor patients carefully for signs of non-target embolisation such as hypoxia or CNS changes.
- Embolization with DC Bead^{MI} should only be performed by a physician with appropriate interventional occlusion training in the region intended to be embolised.
- The maximum amount of irinotecan that can be loaded is 100mg irinotecan per 2ml vial of DC Bead^{MI}. Exceeding this amount may lead to some irinotecan remaining free in solution. This free solution should be removed prior to use to prevent the patient receiving the excess dose as a bolus.

POTENTIAL COMPLICATIONS:

- Undesirable reflux or passage of DC Bead^{MI} into normal arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds.
- Non-target embolisation.
- Pulmonary embolisation.
- Ischaemia at an undesirable location.
- Capillary bed saturation and tissue damage.
- Ischaemic stroke or ischaemic 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 causing arterial thromboembolic sequelae.

DRUG LOADING INSTRUCTIONS:

DC Bead^{MI} is suitable for loading with irinotecan solution only.

A loading solution of 20mg/ml irinotecan is recommended.

To obtain a final loading of 100mg irinotecan per 2ml vial of DC Bead^{MI}:

- Remove as much saline as possible from a vial of DC Bead^{MI} using a syringe with a small gauge needle.
- Using a syringe and needle add the 5ml of irinotecan solution (20mg/ml) directly to the vial of DC Bead^{MI}.
- Agitate the DC Bead^{MI}/irinotecan solution gently to encourage mixing, then allow to stand. Agitate the solution at intervals. The beads will turn a turquoise colour as the loading progresses
- Loading will take a minimum of 2 hours
- Prior to use, transfer the DC Bead^{MI} loaded with irinotecan to a syringe, remove and discard any excess supernatant. Add 5ml water for injection (NOT sodium chloride) and 5 - 10ml of non-ionic contrast medium per ml of DC Bead^{MI}. Mix gently to give a good suspension. Deliver suspension at a rate of 1ml per minute.
- A dose of up to 100mg irinotecan per 2ml vial of DC Bead^{MI} can be loaded.
- Up to 4ml of beads loaded with irinotecan have been documented in clinical use (Fiorentini, In vivo 21, 1085, 2007).

STORAGE OF DC Bead^{MI}:

In order to minimise the risk of microbiological contamination DC Bead^{MI} should be prepared under controlled aseptic conditions. As the preparation and loading conditions of DC Bead^{MI} are outside of the manufacturers control, once the DC Bead^{MI} vial has been pierced, the allocation of a shelf life longer than 4 hours if used at room temperature or 24 hours if stored in a refrigerator at 2 - 8°C is the responsibility of the user.

DC Bead^{MI} 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^{MI} loaded with irinotecan must be used immediately.

DELIVERY INSTRUCTIONS:

- Carefully evaluate the vascular network associated with the lesion using high resolution imaging prior to beginning the embolisation procedure.
 - Ensure DC Bead^{M1} is suitable for the pathology to be treated (i.e. vascular target/vessel size).
 - Choose a delivery catheter based on the size of the target vessel. DC Bead^{M1} 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.
 - DC Bead^{M1} is not radio-opaque. It is recommended to monitor the embolisation under fluoroscopic visualisation by adding the desired amount of contrast medium to the suspension fluid.
- i. Take care to ensure proper suspension of the DC Bead^{M1} in the contrast medium to enhance distribution during injection.
 - ii. Draw the DC Bead^{M1} into a syringe needle of a size greater than or equal to 19G (1.07mm).
 - iii. Slowly inject DC Bead^{M1} into the delivery catheter under fluoroscopic visualisation while observing the contrast flow rate. Exercise conservative judgment in determining the embolisation endpoint.
- Upon completion of the treatment, remove the catheter while maintaining gentle suction so as not to dislodge DC Bead^{M1} still within the catheter lumen.
 - Discard any unused DC Bead^{M1} loaded with irinotecan.

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

Microcatheter Size	Loading with Irinotecan	70 - 150µm
5Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y
3.0 Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y
2.7 Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y
2.4Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y
2.3 Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y*
1.8 Fr	Unloaded	Y
	Loaded	Y*

*Not tested but expected to deliver without any issues








CONSERVATION AND STORAGE:

Store unopened DC Bead^{M1} in a cool, dry and dark place in its original packaging.

Use by the date indicated on the vial label.

Do not freeze.

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

DESCRIPTION :

Les DC Bead^{M1} 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^{M1} sont capables de charger et d'éluier de l'irinotécan et sont offertes dans les tailles suivantes :

Taille nominale des microsphères	Couleur de l'étiquette	Lors du chargement de l'irinotécan, la taille des DC Bead ^{M1} diminue légèrement (jusqu'à 30 % pour un chargement à 50 mg/ml).
70 - 150 µm	Noir et jaune	

PRÉSENTATION :

- Flacon en verre de 10 ml.
- Chaque flacon contient approximativement 2 ml de DC Bead^{M1} dans une solution saline tamponnée physiologique non pyrogène et stérile. Le volume total de solution saline et de DC Bead^{M1} 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^{M1} sont avant tout un agent d'embolisation prévu pour le traitement des vaisseaux irriguant un cancer colorectal malin avec métastases au foie (mCRC).

Les DC Bead^{M1} sont compatibles avec l'irinotécan, qui peut être chargé avant l'embolisation, puis élué en une dose locale, contrôlée et continue au mCRC après l'embolisation.

CONTRE-INDICATIONS – DC Bead^{M1} :

- 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^{M1}.
- Résistance vasculaire à la périphérie des artères d'irrigation excluant le passage des DC Bead^{M1} dans la lésion.

Ne pas utiliser les DC Bead^{M1} dans les applications suivantes :

- i. Embolisation de tumeurs non malignes.
- ii. Embolisation en présence de shunt artérioveineux de grand diamètre.
- iii. Embolisation de shunts artérioveineux (c'est-à-dire que le sang passe directement de l'artère à la veine sans transiter par des artères/capillaires/veines).
- iv. Tout système vasculaire dans lequel les DC Bead^{M1} pourraient passer directement dans l'artère carotide interne ou dans des zones non ciblées.

CONTRE-INDICATIONS – IRINOTÉCAN :

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

AVERTISSEMENT : Des études ont montré que les DC Bead^{M1} 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.
- Les DC Bead^{M1} ne sont pas conçues pour être utilisées avec de la doxorubicine.
- Lors de l'ajout du mélange produit de contrastenon ionique/eau aux microsphères chargées, une partie de l'irinotécan est progressivement éluee. Si les microsphères ne sont pas utilisées immédiatement, la quantité d'irinotécan dans le mélange produit de contraste/eau peut atteindre 10 mg. Dans ce cas, il se peut qu'une petite dose systémique d'irinotécan soit disponible au moment de l'administration.
- Ne pas utiliser de microsphères chargées d'irinotécan avec des produits de contraste contenant des sels (par exemple, du chlorure de calcium).
- S'assurer que la taille des DC Bead^{M1} est appropriée pour le système vasculaire prévu.
- Envisager une taille supérieure en présence de shunts artérioveineux ou en l'absence de preuve angiographique rapide d'embolisation lors de l'administration.
- Envisager une scintigraphie Tc99m-MAA en cas suspicion de shunt artérioveineux.
- Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe d'embolisation hors cible, comme une hypoxie ou une altération du SNC.
- Seul un médecin formé aux procédures d'occlusion interventionnelles dans la région à emboliser peut procéder à une embolisation avec DC Bead^{M1}.
- La quantité maximale d'irinotécan pouvant être chargée est de 100 mg par flacon de 2 ml de DC Bead^{M1}. Toute quantité supérieure peut entraîner la présence d'irinotécan non chargé dans la solution. Cette partie doit être retirée avant utilisation pour éviter d'administrer au patient une dose excessive.

COMPLICATIONS ÉVENTUELLES :

- Reflux indésirable ou passage des DC Bead^{M1} 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 causant des troubles thromboemboliques artériels.

INSTRUCTIONS DE CHARGEMENT DU MÉDICAMENT :

Les DC Bead^{M1} ne conviennent que pour un chargement avec une solution d'irinotécan.

Une solution de chargement de 20 mg/ml d'irinotécan est recommandée.

Pour obtenir un chargement final de 100 mg d'irinotécan par flacon de 2 ml de DC Bead^{M1} :

- Retirer autant de solution saline que possible du flacon de DC Bead^{M1} 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 (20 mg/ml) directement dans le flacon de DC Bead^{M1}.
- Agiter délicatement la solution de DC Bead^{M1}/irinotécan pour faciliter le mélange, puis laisser reposer. Agiter la solution à intervalles réguliers. Les microsphères deviennent bleu turquoise au fur et à mesure du chargement.
- Le chargement prend au moins 2 heures.
- Avant utilisation, transférer les DC Bead^{M1} chargées d'irinotécan dans une seringue, et retirer et éliminer tout excès surnageant. Ajouter 5 ml d'eau pour injection (PAS de chlorure de sodium) et 5 - 10 ml de produit de contraste non ionique par ml de DC Bead^{M1}. Mélanger doucement pour obtenir une bonne suspension. Administrer la suspension à une vitesse de 1 ml par minute.

- Il est possible de charger une dose maximale de 100 mg d'irinotécan par flacon de 2 ml de DC Bead^{M1}.
- Une quantité maximale de 4 ml de microsphères chargées d'irinotécan a été documentée en utilisation clinique (Fiorentini, In vivo 21, 1085, 2007).

STOCKAGE DES DC Bead^{M1} :

Afin de minimiser le risque de contamination microbiologique, les microsphères DC Bead^{M1} doivent être préparées sous conditions aseptiques contrôlées. Étant donné que les conditions de préparation et de chargement des DC Bead^{M1} sont hors du contrôle du fabricant, une fois que le flacon de DC Bead^{M1} a été percé, toute conservation d'une durée supérieure à 4 heures à température ambiante ou 24 heures dans un réfrigérateur à 2 - 8 °C relève de la responsabilité de l'utilisateur.

Les DC Bead^{M1} 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 :

- Évaluer soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion à l'aide d'imagerie à haute résolution avant de commencer la procédure d'embolisation.
- S'assurer que les DC Bead^{M1} sont appropriées à la pathologie à traiter (à savoir cible vasculaire/taille du vaisseau).
- Choisir le cathéter d'administration en fonction de la taille du vaisseau cible. Les DC Bead^{M1} 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.
- Les DC Bead^{M1} 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.
 - Veiller à assurer une suspension appropriée des DC Bead^{M1} dans le produit de contraste pour optimiser la distribution lors de l'injection.
 - Prélever les DC Bead^{M1} à l'aide d'une aiguille de seringue de calibre supérieur ou égal à 19 (1,07 mm).
 - Injecter lentement les DC Bead^{M1} 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^{M1} qui se trouvent encore dans la lumière du cathéter.
- Mettre au rebut les DC Bead^{M1} 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	70 - 150 µm
5 F	Non chargées	O
	Chargées	O
3,0 F	Non chargées	O
	Chargées	O
2,7 F	Non chargées	O
	Chargées	O
2,4 F	Non chargées	O
	Chargées	O
2,3 F	Non chargées	O
	Chargées	O*
1,8 F	Non chargées	O
	Chargées	O*

*Non testé mais aucun problème d'administration anticipé

CONSERVATION ET STOCKAGE :

Conserver les flacons de DC Bead^{M1} 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.

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE :

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