Français

DC Bead LUMI™ : Microsphères d'embolisation radio-opaques à élution médicamenteuse

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

STÉRILE : À USAGE UNIQUE

(Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé)

DESCRIPTION:

Les DC Bead LUMI™ sont des microsphères d'hydrogel non résorbables, biocompatibles, radio-opaques et calibrées avec précision. Produites à partir d'alcool polyvinylique, elles contiennent un groupe radio-opaque lié par covalence. Les microsphères sont capables de charger et d'éluer la doxorubicine et l'irinotécan.

Les DC Bead LUMI™ sont conçues pour être naturellement radio-opaques et visibles par imagerie (tomodensitométrie [TDM], tomographie volumique à faisceau conique [CBCT] et fluoroscopie). Les DC Bead LUMI™ sont disponibles dans les deux plages de tailles suivantes :

Tableau 1 : Spécifications des DC Bead LUMI™.

Taille	Couleur de l'étiquette
70-150 μm	Noir
100-300 μm	Jaune

PRÉSENTATION:

- Flacon en verre de 10 ml.
- Chaque flacon contient environ 2 ml de produit dans un tampon phosphate salin stérile. Le volume total de DC Bead LUMI™ et de solution physiologique stérile est d'environ 8 ml.
- Le flacon est scellé par une capsule en aluminium équipée d'un couvercle avec code couleur.
- Chaque emballage contient un dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™ de 20 mm (Yukon Medical LLC, 4021 Stirrup Creek, Durham, NC USA, CE0086) pour l'extraction des DC Bead LUMI™ du flacon.
- Chaque flacon de DC Bead LUMI™ ne peut être utilisé que chez un seul patient. Ne pas restériliser. Mettre au rebut tout produit inutilisé.

STOCKAGE :

- Les flacons de DC Bead LUMI™ non ouverts doivent être conservés, dans un lieu sec et dans leur emballage d'origine. Protégez le produit de la lumière.
- Utilisez le produit avant la date indiquée sur l'étiquette du flacon.
- Ne pas réfrigérer ou congeler.
- Le stockage et la manipulation de la doxorubicine ou de l'irinotécan doivent respecter les instructions données par leurs fabricants respectifs.

Stockage des DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine

- Les DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine peuvent être mélangées à un agent de contraste pur à l'abri de la lumière pendant 7 jours au réfrigérateur entre 2 et 8 °C ou pendant 4 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C) dans la mesure où le processus de chargement a été effectué dans des conditions aseptiques.

Stockage des DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan

- Une fois mélangées à l'agent de contraste, les DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan doivent être utilisées immédiatement.

INDICATIONS :

Les DC Bead LUMI™ peuvent être utilisées comme agent d'embolisation avec ou sans administration de doxorubicine ou d'irinotécan. Les DC Bead LUMI™ non chargées sont conçues pour l'embolisation de tumeurs hypervascularisées non malignes et des malformations artério-veineuses (MAV).

Pour le traitement de tumeurs malignes :

- Les DC Bead LUMI™ sont des agents d'embolisation principalement utilisés dans le cadre du traitement local de tumeurs malignes hypervascularisées du foie.
- Les DC Bead LUMI™ sont compatibles avec la doxorubicine pour le traitement local de tumeurs chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les microsphères peuvent être chargées avec de la doxorubicine avant l'embolisation, en vue, dans un second temps, d'une élution locale, contrôlée et continue de cet agent au niveau de la tumeur après embolisation.
- Les DC Bead LUMI™ constituent également un agent d'embolisation pour le traitement de vaisseaux alimentant les tumeurs malignes d'un cancer colorectal présentant des métastases hépatiques (CCRm).
- Les DC Bead LUMI™ sont compatibles avec l'irinotécan, et peuvent être chargées avec cet agent avant l'embolisation en vue, dans un second temps, d'une élution locale, contrôlée et continue de cet agent au niveau des métastases hépatiques d'un CCR après embolisation.

AVERTISSEMENTS :

- **L'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées de doxorubicine ou d'irinotécan constitue une méthode d'administration hors AMM de ces médicaments.**
- **Il incombe au médecin de prendre dûment en considération les informations détaillées contenues dans les autorisations de mise sur le marché avant de décider quel médicament (doxorubicine ou irinotécan) charger dans les DC Bead LUMI™ et de déterminer, sous sa responsabilité, si le chargement de ce médicament est adapté au patient. Consultez le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) approprié. Le type et la dose de médicament devraient également être évalués en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient.**
- **Extravasation et nécrose tissulaire : l'extravasation de doxorubicine peut entraîner des lésions tissulaires locales graves et une nécrose des tissus nécessitant une exérèse importante et une greffe de peau. Si des signes ou des symptômes d'extravasation cutanée se manifestent lors de l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées de doxorubicine, arrêtez immédiatement le traitement. Le cas échéant, administrez dès que possible du dexrazoxane sur le site de l'extravasation, dans les 6 heures suivant l'apparition de l'extravasation.**
- **Une exposition systémique à la doxorubicine ou à l'irinotécan peut se produire. Les effets secondaires possibles associés sont énumérés ci-après, dans la section « Effets secondaires spécifiques au médicament ».**
- **En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques de la doxorubicine et des propriétés embryotoxiques/tératogènes de l'irinotécan, les DC Bead LUMI™ chargées de médicament ne doivent pas être utilisées au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité justifiée. L'allaitement est déconseillé et les femmes/hommes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés, comme indiqué dans le RCP du produit approprié.**

CONTRE-INDICATIONS :

L'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec des agents chimiothérapiques est contre-indiquée chez les patients dans les situations suivantes :

- Patients pédiatriques.
- Les patients atteints d'une cirrhose de classe B (≥ 8) ou C d'après le score Child-Pugh ou présentant un taux de bilirubine > 3,0 mg/dL.
- Les patients atteints de troubles rénaux attestés par un taux de créatine sérique > 2,0 mg/dL.

L'utilisation de DC Bead LUMI™ (chargées ou non avec des agents chimiothérapiques) est contre-indiquée dans les situations suivantes :
- Patients intolérants aux procédures d'occlusion vasculaire.
- Anatomie vasculaire excluant la mise en place de cathéter ou l'injection d'agents d'embolisation.
- Présence ou probabilité d'apparition de vasospasme.
- Présence ou probabilité d'apparition d'hémorragie.
- Présence d'athérome grave.
- Présence d'artères nourricières plus petites que chacune des branches distales dont elles émergent.
- Présence d'anastomoses ou de shunts extra-intracrâniens.
- Présence de voies vasculaires collatérales susceptibles d'exposer les zones normales à un danger lors de l'embolisation.
- Présence d'artères terminales conduisant directement aux nerfs crâniens.
- Présence d'artères alimentant la lésion pas assez larges pour laisser passer les DC Bead LUMI™.
- Embolisation de tumeurs non malignes lorsqu'elles sont chargées de médicament chimiothérapeutique.
- Présence de shunts artério-veineux (AV) à haut débit avec un diamètre supérieur à celui des microsphères et ne pouvant être résolu par coiling ou obturation.
- Embolisation de shunts AV (c'est-à-dire lorsque le sang n'emprunte pas la transition artérielle/capillaire/veineuse mais passe directement de l'artère à la veine).
- Toute vascularistation pouvant entraîner le passage des DC Bead LUMI™ directement dans l'artère carotide interne ou toute autre zone non ciblée.
- Utilisation de Visipaque (Iodixanol) avec les DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan.
- Toute indication concernant le système neurovasculaire ou circulatoire central.
- Résistance vasculaire périphérique vers les artères nourricières empêchant le passage des DC Bead LUMI™ dans la lésion/tumeur.
- Antécédents de chirurgie biliaire, dilatation des voies biliaires ou sphinctérotomie biliaire.
- N'utilisez pas le produit dans le système artériel pulmonaire.

Contre-indications en cas d'utilisation de doxorubicine ou d'irinotécan :

Référez-vous à la notice (RCP) relative à l'irinotécan ou à la doxorubicine pour connaître les contre-indications concernant leur utilisation.

MISES EN GARDE :

- N'utilisez pas le produit si le flacon ou l'emballage semble abîmé.
- Sélectionnez la taille et la quantité de DC Bead LUMI™ appropriées pour la pathologie à traiter. L'embolisation avec des DC Bead LUMI™ ne doit être effectuée que par des médecins ayant reçu une formation appropriée sur l'occlusion interventionnelle dans la région à emboliser.
- Les DC Bead LUMI™ chargées d'agent chimiothérapeutique ne doivent être prescrites, préparées et administrées que par des professionnels ayant été formés à l'utilisation appropriée de médicaments cytotoxiques.
- Référez-vous à la section 6.6 « Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations » du RCP du médicament correspondant pour connaître les précautions particulières concernant l'élimination et les autres manipulations d'agents cytotoxiques.
- N'utilisez que les agents de contraste non ioniques recommandés (voir Tableau 7). Avant l'administration à un patient, consultez le RCP (résumé des caractéristiques du produit) de l'agent de contraste sélectionné pour connaître les avertissements, les complications potentielles, les contre-indications et les précautions relatifs à cet agent de contraste.
- Envisagez d'utiliser des DC Bead LUMI™ de taille supérieure en présence de shunts AV si l'angiographie montre que l'embolisation n'apparaît pas rapidement lors de l'administration.
- Envisager d'effectuer une scintigraphie au Tc99m-MAA en cas de suspicion d'anastomose artério-veineuse.
- Produit stérile et à usage unique. Ne pas réutiliser en raison du risque d'infection.
- En cas de symptômes d'embolisation indésirables lors de l'injection, il convient d'envisager d'interrompre la procédure afin d'évaluer la possibilité d'une anastomose. Ces symptômes peuvent inclure des variations des signes vitaux du patient, telles que l'hypoxie ou des modifications au niveau du système nerveux central.
- En cas d'hypersensibilité aux agents de contraste, il est recommandé de ne pas utiliser de DC Bead LUMI™.
- Une embolisation non ciblée peut se produire en cas d'anastomose artério-veineuse, de ramifications vasculaires issues de la zone d'embolisation ciblée ou de vaisseaux émergents non mis en évidence avant l'embolisation. Une embolisation non ciblée peut entraîner de graves complications pour le patient. Il convient donc de procéder avec précaution afin d'éviter l'ischémie de tissus non tolérants non ciblés.
- Tenez compte des risques liés aux rayonnements induits par les procédures d'angiographie et de fluoroscopie utilisées pour la visualisation des vaisseaux sanguins au cours de l'embolisation, lesquels peuvent comprendre des lésions cutanées radiques et un éventuel impact futur sur la fertilité.
- Utilisez au maximum deux flacons par session de traitement.

Précautions à prendre lors de l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine

- Selon les publications sur les DC Bead™, un produit équivalent, il ne faut pas dépasser une dose recommandée de 37,5 mg de doxorubicine par ml de DC Bead LUMI™. Si la dose maximale recommandée est dépassée, cela peut provoquer une exposition systémique significative à la doxorubicine avec les effets secondaires associés. Jusqu'à 4 ml de DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine (150 mg au total) peuvent être utilisés par session de traitement (Lencioni R et al, 2012 avec les DC Bead™). Ce dosage standard des DC Bead LUMI™ peut également provoquer une exposition systémique à la doxorubicine. Cependant, les données pharmacocinétiques concernant le produit équivalent que sont les DC Bead™, ont montré que les niveaux d'exposition systémique sont significativement réduits par rapport à la chimioembolisation transartérielle conventionnelle (cTACE) et à l'administration intraveineuse (ASC d'environ 520 h.ng/ml pour les DC Bead™ comparée à 1 530 h.ng/ml pour la TACE conventionnelle et 3 890 h.ng/ml pour l'administration intraveineuse de doxorubicine).
- Selon les publications sur les DC Bead™, un produit équivalent, les patients reçoivent entre 1 et 5 traitements avec des DC Bead™ chargées avec de la doxorubicine (jusqu'à 150 mg par traitement), en fonction de leur réponse clinique et radiologique. L'intervalle de temps entre les procédures doit être de 1 à 2 mois, des intervalles plus courts étant possibles dans des cas de maladie bilobaire (voir ci-dessous, section « Traitement et reprise du traitement »).
- La taille des DC Bead LUMI™ ne change pas après chargement avec un médicament.
- La doxorubicine est sensible à la lumière. Le stockage d'un produit chargé avec de la doxorubicine doit se faire à l'abri de la lumière (voir section « Stockage »).

Précautions à prendre lors de l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan

- Selon les publications sur les DC Bead™, un produit équivalent, il ne faut pas dépasser une dose recommandée de 50 mg d'irinotécan par ml de DC Bead LUMI™. Si la dose maximale recommandée est dépassée, cela peut provoquer une exposition systémique significative à l'irinotécan avec les effets secondaires associés. Jusqu'à 2 ml de DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan (100 mg au total) peuvent être utilisés par session de traitement (Lencioni R et al, 2014 avec les DC Bead™). Le chargement des DC Bead LUMI™ à cette dose standard peut également provoquer une exposition systémique à l'irinotécan. Cependant, les données pharmacocinétiques concernant le produit équivalent que sont les DC Bead™, ont montré que les niveaux d'exposition systémique sont significativement réduits par rapport à l'administration intraveineuse (ASC d'environ 1 680 h.ng/ml pour les DC Bead™ comparée à 10 200 h.ng/ml pour l'administration intraveineuse d'irinotécan). L'exposition systémique au SN-38 pour le produit équivalent que sont les DC Bead™ (ASC d'environ 280 h.ng/ml), est dans l'intervalle d'ASC attendu pour un traitement IV du cancer colorectal avec de l'irinotécan.
- Comme cela a été publié pour les DC Bead™, un produit équivalent, chargées avec de l'irinotécan (jusqu'à 100 mg par traitement), la plupart des

patients souffrant de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal reçoivent jusqu'à 2 traitements, en fonction de leur réponse clinique et radiologique. L'intervalle de temps entre les procédures doit être de 3 à 4 semaines, des intervalles plus courts étant possibles dans des cas de maladie bilobaire (voir ci-dessous, section « Traitement et reprise du traitement »).
- La taille des DC Bead LUMI™ ne change pas après chargement avec un médicament.
- Il n'est pas recommandé d'ajouter de solution physiologique aux DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan, car cela libérera de l'irinotécan dans la solution d'administration, pouvant conduire à une administration systémique du médicament.
- Les DC Bead LUMI™ mélangées à un agent de contraste doivent être administrées immédiatement après avoir été préparées.
- Sur la base des publications du produit équivalent, les DC Bead™, les patients présentant des métastases provenant d'un cancer colorectal traités avec des DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan peuvent développer plus d'effets secondaires immédiats (tels que de la fièvre, des douleurs abdominales et des vomissements) par rapport aux patients ayant reçu un régime systémique à base d'irinotécan. Il existe cependant une incidence bien plus élevée d'effets médicamenteux systémiques (tels que la diarrhée, l'asthénie, la leucopénie et l'anémie) chez les patients traités par chimiothérapie systémique (Fiorentini et al, 2012 sur les DC Bead™).

POPULATIONS PARTICULIÈRES

La section suivante décrit les données cliniques disponibles concernant le produit équivalent que sont les DC Bead™ et leurs conclusions concernant l'utilisation des DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine dans le traitement de certains sous-groupes de patients souffrant de CHC, ou avec de l'irinotécan dans le traitement de certains sous-groupes de patients présentant des métastases hépatiques de CCR.

DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine

Patients âgés

En pratique clinique, aucune limite d'âge supérieure n'a été définie pour l'utilisation de procédures de chimioembolisation, du moment que les caractéristiques des patients et les valeurs de pré-traitement des paramètres de laboratoire correspondent aux recommandations émises pour de telles procédures.

L'analyse par classe d'âge (< 65 ans par rapport à ≥ 65 ans) des effets indésirables liés au traitement chez des patients traités avec des DC Bead™ chargées avec de la doxorubicine, dans des études promues par l'entreprise, n'a montré aucune différence en termes d'incidence (respectivement 86,7 % et 84,4 %) de tels effets. Aucune différence non plus n'a été constatée concernant les effets indésirables graves (EIG) liés au traitement (respectivement 25 % et 21,9 %).

Sur la base des informations ci-dessus, l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec un agent chimiothérapeutique est autorisée chez des patients âgés.

Patients atteints de cirrhose de classe A et B (d'après le score de Child-Pugh)

L'étude PRECISION V, promue par Biocompatibles UK Ltd, a inclus des patients atteints de cirrhose de classe A et B (d'après le score de Child-Pugh). Parmi les patients qui ont été inclus dans la cohorte traitée avec les DC Bead™, 77 présentaient une cirrhose de classe A (d'après le score de Child-Pugh), et 16 une cirrhose de classe B (d'après le score de Child-Pugh). Bien que les patients aient été plus nombreux à présenter des EIG dans le groupe de patients atteints de cirrhose de classe B (d'après le score de Child-Pugh) et traités avec les DC Bead™, par rapport à ceux atteints de cirrhose de classe A (d'après le score de Child-Pugh) (respectivement 8/16 patients, soit 50,0 % et 25/77 patients, soit 32,5 %), l'inverse a été observé pour les patients présentant des EIG se déclarant au cours des 30 premiers jours de la procédure de traitement (respectivement 3/16, soit 18,8 % des patients de classe B (d'après le score de Child-Pugh) et 19/77, soit 24,7 % des patients de classe A (d'après le score de Child-Pugh)). Pour les patients randomisés ayant reçu une TACE conventionnelle, l'incidence des EIG était similaire pour les groupes de classe A et B (d'après le score de Child-Pugh) (respectivement 36,8 % et 33,7 %). Cependant, le nombre relativement faible de patients atteints de cirrhose de classe B (d'après le score de Child-Pugh) limite les possibilités d'interprétation de ces résultats.

Des données complètes confirmant la tolérance et l'efficacité des DC Bead™ chargées avec de la doxorubicine pour le traitement de patients atteints de CHC présentant une cirrhose de classe A (> 500 patients) ou B (> 300 patients) (d'après le score de Child-Pugh) sont disponibles dans la littérature (Prajapati et al. 2013 ; Boatta et al. 2013 ; Vadot et al. 2015 ; Nasser et al. 2014 ; Kalva et al. 2014 ; Xing et al. 2015).

Au regard des preuves existant dans la littérature, l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine est autorisée chez des patients atteints de CHC présentant une cirrhose Child-Pugh A ou B (< 8) d'après le score de Child-Pugh.

Patients souffrant de troubles de la fonction rénale

Un taux de créatinine sérique > 2,0 mg/dL représente une contre-indication absolue aux procédures de type TACE (Liapi & Geschwind 2011). Les patients présentant une insuffisance/défaillance rénale ou un taux de créatinine sérique supérieur à 2 mg/dL ont été exclus des études promues par l'entreprise.

Patients pour lesquels peu de données, voire aucune, sont disponibles sur les DC Bead™ chargées avec de la doxorubicine

Dans les groupes de patients suivants, il n'existe que peu, voire aucune donnée disponible sur les DC Bead™ chargées avec de la doxorubicine :
- Patients ayant reçu une chimiothérapie systémique
- Patients ayant reçu une radiothérapie
- Patients atteints de maladie avancée du foie
- Patients atteints de maladie tumorale avancée, en particulier de CHC diffus

DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan

Patients âgés

En pratique clinique, aucune limite d'âge supérieure n'a été définie pour l'utilisation de procédures de chimioembolisation, du moment que les caractéristiques des patients et les valeurs de pré-traitement des paramètres de laboratoire correspondent aux recommandations émises pour de telles procédures.

Des publications récentes concernant l'utilisation de DC Bead™ chargées avec de l'irinotécan chez des patients présentant des métastases hépatiques provenant de CCR, ont pris en compte des patients dont l'âge moyen avoisine 64 ans (intervalle de 44 à 85 ans) (Eichler et al. 2012, Fiorentini et al. 2012, Martin et al. 2012).

Sur la base des informations ci-dessus, l'utilisation de DC Bead LUMI™ chargées avec un agent chimiothérapeutique est autorisée chez des patients âgés.

Patients souffrant de troubles de la fonction rénale

Un taux de créatinine sérique > 2,0 mg/dL représente une contre-indication absolue aux procédures de type TACE (Liapi & Geschwind, CVIR 2010). Les patients présentant une insuffisance/défaillance rénale ou un taux de créatinine sérique supérieur à 2 mg/dL ont été exclus des études promues par l'entreprise.

COMPLICATIONS POTENTIELLES :

- Reflux indésirable ou passage des DC Bead LUMI™ dans des artères normales adjacentes à la lésion ciblée ou au travers de la lésion dans d'autres artères ou lits artériels.
- Embolisation non ciblée, par exemple :
  - Ulcérations gastroduodénales
  - Embolisation pulmonaire
  - Pancréatite, cholécystite
- Insuffisance, défaillance ou décompensation (complication connue d'une chimioembolisation, qui peut cependant également résulter de la progression d'une maladie sous-jacente) hépatique.
- Thrombose veineuse profonde ou formation de caillot au niveau de la veine profonde de la jambe ou des jambes du patient.

- Thrombose de la veine hépatique.
- Thrombose artérielle au niveau du site d'incision d'accès artériel.
- Ischémie à un emplacement indésirable.
- Saturation du lit capillaire et lésions tissulaires.
- Accident ischémique cérébral ou infarctus ischémique.
- Rupture d'un vaisseau ou de la lésion et hémorragie.
- Déficits neurologiques, notamment paralysies des nerfs crâniens.
- Vasospasme.
- Recanalisation.
- Réaction à des 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.
- Syndrome post-embolisation (y compris nausées, fièvre, douleurs) et augmentation de certains paramètres de laboratoire, notamment un taux élevé d'enzymes hépatiques.
- Abcès du foie.
- Décès.
- Réactions allergiques aux agents de contraste ou aux DC Bead LUMI™ chez des patients allergiques ou présentant une sensibilité connue à l'iode ou aux substances contenant de l'iode.
- Embolisation de la mauvaise artère ou migration des microsphères vers d'autres régions de l'organisme, pouvant nécessiter un traitement ultérieur.
- Hématome, contusion ou anévrisme artériel au niveau du site d'incision d'accès artériel.

La fréquence des effets indésirables n'a pas été encore determinée à cause du manque de données cliniques avec DC Bead LUMI™.

EFFETS SECONDAIRES SPÉCIFIQUES AU MÉDICAMENT

Les DC Bead™ et DC Bead LUMI™ ont été développées dans le but de permettre une administration de médicament localisée au niveau des tumeurs hépatiques, associée à une toxicité systémique correspondante réduite. Les bénéfices en termes de profils pharmacocinétiques et de tolérance ont été attestés par des études avec des DC Bead™ chargées aussi bien avec de la doxorubicine qu'avec de l'irinotécan (Varela et al. 2007, Eichler et al. 2012, Lammer et al. 2010 et Fiorentini et al. 2012). Le tableau 2 montre les effets indésirables énoncés dans la notice de la doxorubicine.

Tableau 2 : Effets indésirables énoncés dans la notice de la doxorubicine.

Classe d'organe système	**Effets indésirables**
Néoplasmes bénins et malins (y compris kystes et polypes)	La survenue d'une leucémie myéloïde aiguë secondaire avec ou sans phase pré-leucémique a été signalée dans de rares cas chez des patients traités en même temps avec de la doxorubicine et des agents antinéoplasiques endommageant l'ADN. De tels cas ont pu être associés à une courte période de latence (1 à 3 ans). Leucémie lymphoblastique aiguë et leucémie myéloïde aiguë.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Une surveillance hématologique doit être régulièrement exercée dans des conditions hématologiques et non hématologiques, en raison d'une possible dépression de la moelle osseuse qui peut se révéler une dizaine de jours environ après l'administration. Les conséquences cliniques d'une toxicité hématologique/médullaire de la doxorubicine peuvent être de la fièvre, des infections, une sepsie/septicémie, un choc septique, des hémorragies, une hypoxie des tissus ou la mort. Leucopénie, neutropénie, anémie et thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, déshydratation et hyperuricémie.
Affections oculaires	Conjonctivite/kératite et larmoiement.
Affections cardiaques	Une cardiotoxicité peut se manifester par une tachycardie, y compris une tachycardie supraventriculaire et des modifications d'ECG. Il est recommandé d'exercer une surveillance par ECG de routine, avec une attention particulière pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque sévère peut se déclarer brusquement sans modifications préalables de l'ECG. Tachyarythmies, bloc auriculo-ventriculaire ou bloc de branche, réduction asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque congestive.
Affections vasculaires	Phlébite, thrombophlébite, thromboembolie, bouffées de chaleur et état de choc.
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements et mucite/stomatite, hyperpigmentation de la muqueuse buccale, œsophagite, douleurs abdominales, érosions gastriques, saignements gastro-intestinaux, diarrhée et colite.
Affections hépatobiliaires	Modification des taux de transaminases.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Une alopécie survient fréquemment, avec notamment une interruption de la croissance de la barbe, mais la croissance des cheveux reprend normalement à l'arrêt du traitement. Démangeaisons et érythèmes cutanés, toxicité locale, modifications de la peau, hyperpigmentation de la peau et des ongles, sensibilité au soleil, hypersensibilité de la peau irradiée (réaction de rappel après radiothérapie), urticaire, érythème acral et dysesthésie palmoplantaire.
Troubles rénaux et urologiques	La doxorubicine peut colorer l'urine en rouge, en particulier lors de la première miction suivant l'injection. Les patients doivent être avertis pour ne pas s'inquiéter.
Affections des organes de reproduction et des seins	Aménorrhée, oligospermie et azoospermie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Le risque de thrombophlébite au niveau du site d'injection peut être réduit au minimum en suivant la procédure d'administration recommandée décrite ci-dessus. Une douleur aiguë ou une sensation de brûlure au niveau du site d'administration est le signe d'une légère extravasation, et la perfusion doit être arrêtée et reprise dans une autre veine. Fièvre, malaise, asthénie et frissons.
Investigations en cours	Anomalies de l'ECG.

Le tableau 3 montre les effets indésirables énoncés dans la notice de l'irinotécan.

Tableau 3 : Effets indésirables énoncés dans la notice de l'irinotécan.	
Classe d'organe système	**Effets indésirables**
Affections gastro-intestinales	***Diarrhées différées*** Des diarrhées (survenant plus de 24 heures après l'administration) sont liées à une toxicité limitant la posologie. En monothérapie : des diarrhées sévères ont été observées chez 20 % des patients suivant les recommandations pour la prise en charge des diarrhées. Parmi les cycles évaluables, 14 % ont été accompagnés de diarrhées sévères. Il s'écoule en moyenne 5 jours entre la perfusion et la survenue des premières selles liquides. En polythérapie : des diarrhées sévères ont été observées chez 13,1 % des patients suivant les recommandations pour la prise en charge des diarrhées. Parmi les cycles évaluables, 3,9 % ont été accompagnés de diarrhées sévères. Des cas rares de colite pseudo-membraneuse ont été signalés, l'un d'entre eux s'étant révélé d'origine bactériologique (*Clostridium difficile*). ***Nausées et vomissements*** En monothérapie : les nausées et vomissements ont été sévères chez environ 10 % des patients traités avec des antiémétiques. En polythérapie : on a observé une incidence plus faible des nausées et vomissements sévères (respectivement chez 2,1 % et 2,8 % des patients). ***Déshydratation*** Des épisodes de déshydratation ont été signalés, habituellement associés aux diarrhées et/ou aux vomissements. Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de défaillance cardio-vasculaire ont été observés chez des patients souffrant d'épisodes de déshydratation associés à des diarrhées et/ou à des vomissements. ***Autres affections gastro-intestinales*** Des cas de constipation ont été observés : • en monothérapie : chez moins de 10 % des patients (monothérapie). • en polythérapie : chez 3,4 % des patients. Des cas peu fréquents d'obstruction intestinale, ou d'hémorragie iléale ou gastro-intestinale, et des cas rares de colite, y compris de typhlite, de colite ischémique ou de colite ulcéreuse, ont été signalés. Des cas rares de perforation intestinale ont été signalés. Des effets moins sévères incluent l'anorexie, des douleurs abdominales et une mucite. De rares cas de pancréatite symptomatique ou asymptomatique ont été associés à un traitement avec de l'irinotécan.
Anomalies hématologiques	Une neutropénie est liée à une toxicité limitant la posologie. La neutropénie était réversible et non cumulative ; le taux le plus bas a été constaté en moyenne après 8 jours, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie. En monothérapie : une neutropénie a été observée chez 78,7 % des patients et a été jugée sévère (numération des neutrophiles < 500 cellules/mm^3) chez 22,6 % des patients. Parmi les cycles évaluables, 18 % présentaient une numération des neutrophiles inférieure à 1 000 cellules/mm³ dont 7,6 % avec une numération des neutrophiles < 500 cellules/mm³. Le rétablissement complet était habituellement observé après 22 jours. De la fièvre associée à une neutropénie sévère a été signalée chez 6,2 % des patients et dans 1,7 % des cycles. Les épisodes infectieux ont eu lieu chez environ 10,3 % des patients (2,5 % des cycles) et étaient associés à une neutropénie sévère chez environ 5,3 % des patients (1,1 % des cycles) et ont provoqué la mort dans 2 cas. Une anémie a été signalée chez environ 58,7 % des patients (8 % avec un taux d'hémoglobine < 8 g/dL et 0,9 % avec un taux d'hémoglobine < 6,5 g/dL). Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 7,4 % des patients et dans 1,8 % des cycles dont 0,9 % avec une numération plaquettaire ≤ 50 000 cellules/mm³ et 0,2 % des cycles. La quasi-totalité des patients étaient rétablis après 22 jours. En polythérapie : une neutropénie a été observée chez 82,5 % des patients et a été jugée sévère (numération des neutrophiles < 500 cellules/mm³) chez 9,8 % des patients. Parmi les cycles évaluables, 67,3 % présentaient une numération des neutrophiles inférieure à 1 000 cellules/mm³ dont 2,7 % avec une numération des neutrophiles < 500 cellules/mm³. Le rétablissement complet était habituellement observé après 7 à 8 jours. De la fièvre associée à une neutropénie sévère a été signalée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles. Les épisodes infectieux ont eu lieu chez environ 2 % des patients (0,5 % des cycles) et étaient associés à une neutropénie sévère chez environ 2,1 % des patients (0,5 % des cycles) et ont provoqué la mort dans 1 cas. Une anémie a été signalée chez 97,2 % des patients (2,1 % avec un taux d'hémoglobine < 8 g/dL). Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 32,6 % des patients et dans 21,8 % des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère (< 50 000 cellules/mm³) n'a été observée. Un cas de thrombocytopénie périphérique impliquant des anticorps anti-plaquettaires a été signalé à la suite de la mise sur le marché.
Infection et infestation	Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de défaillance cardio-vasculaire ont été observés chez des patients souffrant de sepsie.
Troubles généraux et réactions au site de perfusion	***Syndrome cholinergique aigu*** Un syndrome cholinergique aigu transitoire sévère a été observé chez 9 % des patients traités en monothérapie. Les principaux symptômes consistaient en des diarrhées précoces et divers autres symptômes tels que des douleurs abdominales, une conjonctivite, une rhinite, une hypotension, une vasodilatation, de la suée, des frissons, des malaises, des vertiges, des défauts visuels, un myosis, un larmoiement et une salivation accrue, survenant dans les 24 premières heures suivant la perfusion. Ces symptômes disparaissent après l'administration d'atropine (voir la section « Avertissements et précautions d'emploi spécifiques » du RCP du médicament correspondant).

Classe d'organe système	Effets indésirables
	L'asthénie a été jugée sévère chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie et chez 6,2 % des patients traités par polythérapie. La relation de cause à effet liée au traitement avec de l'irinotécan n'a pas été clairement démontrée. La survenue de fièvre en l'absence d'infection et sans neutropénie sévère associée a été observée chez 12 % des patients traités par monothérapie et chez 6,2 % des patients traités par polythérapie. Des réactions bénignes au site de perfusion ont été signalées, quoique peu fréquemment.
Affections cardiaques	De rares cas d'hypertension ont été signalés lors ou à la suite de la perfusion.
Troubles respiratoires	Des cas peu fréquents de troubles pulmonaires alvéolaires, sous la forme d'infiltrations pulmonaires, ont été observés au cours du traitement avec de l'irinotécan. Des manifestations précoces, du type dyspnée ont été signalées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Une alopécie réversible est survenue fréquemment. Des réactions cutanées bénignes ont été signalées, quoique peu fréquemment.
Affections du système immunitaire	Des cas peu fréquents de réactions allergiques bénignes et de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalés.
Troubles musculosquelettiques	Des manifestations précoces, telles que des contractions musculaires ou des crampes, et une paresthésie, ont été signalées.
Tests de laboratoire :	En monothérapie : une augmentation transitoire et bénigne à modérée des taux sériques de transaminase, de phosphatase alcaline ou de bilirubine a été observée chez respectivement 9,2 %, 8,1 % et 1,8 % des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques. Une augmentation transitoire et bénigne à modérée des taux sériques de créatinine a été observée chez 7,3 % des patients. En polythérapie : des taux sériques transitoires (scores de 1 et 2) de SGPT, de SGOT, de phosphatase alcaline ou de bilirubine ont été observés chez respectivement 15 %, 11 %, 11 % et 10 % des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques. Un score transitoire de 3 a été observé chez respectivement 0 %, 0 %, 0 % et 1 % des patients. Aucun score de 4 n'a été observé. L'augmentation du taux d'amylase et/ou de lipase a été très rarement signalée. De rares cas d'hypocalcémie et d'hyponatrémie principalement liés aux diarrhées et aux vomissements ont été signalés.
Affections du système nerveux	Suite à la mise sur le marché, de très rares cas de troubles transitoires de la parole, associés aux perfusions d'irinotécan, ont été signalés.
Affections vasculaires	L'irinotécan a été rarement associé à des évènements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse, thromboembolie artérielle) chez des patients présentant des facteurs de risque multiples en plus du néoplasme sous-jacent.

CHOIX DE LA TAILLE DES MICROSPHÈRES :

Il convient de veiller à choisir la plage de taille de DC Bead LUMI™ appropriée, qui s'adapte le mieux à la pathologie (c'est-à-dire cible vasculaire/taille de vaisseau/nid MAV). Des DC Bead LUMI™ de 100 à 300 µm ou de 70 à 150 µm sont recommandées pour des procédures standard de traitement du CHC ou pour le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal. Le choix de billes plus petites s'appuie sur la démonstration, pour le produit équivalent que sont les DC Bead™, selon laquelle de telles particules sont administrées à l'intérieur de la tumeur ou à proximité immédiate de la tumeur, et sont ainsi appropriées pour l'administration du médicament et une embolisation précise. Cependant, des caractéristiques individuelles de patients et de tumeurs, en particulier lorsqu'un shunt artério-veineux est identifié, doivent être prises en considération, lors de la détermination de l'innocuité du traitement et du choix de la taille des DC Bead LUMI™. En cas de shunt artérioportal ou hépatico-veineux significatif, il est recommandé de procéder à l'embolisation du shunt à l'aide d'éponges en gélatine chirurgicales avant de démarrer l'administration de DC Bead LUMI™. Il est nécessaire de confirmer par angiographie que le shunt n'est plus présent avant d'effectuer l'injection des DC Bead LUMI™, et il est préférable d'utiliser une taille de bille plus grande chargée de manière équivalente en produit.

TRAITEMENT ET REPRISE DU TRAITEMENT :

Traitement du CHC avec des DC Bead LUMI™ chargées avec de la doxorubicine :

Dans le cas de patients présentant une tumeur résiduelle viable – incluant réponse partielle, maladie stable ou progression selon les critères mRECIST – un traitement supplémentaire avec les DC Bead LUMI™ (au maximum 5 traitements, et jusqu'à 150 mg de doxorubicine/traitement) peut être planifié 4 à 8 semaines plus tard, en l'absence de contre-indications, sur la base de l'expérience acquise avec le produit équivalent que sont les DC Bead™.

Il est recommandé de confirmer avant la reprise du traitement, que les enzymes hépatiques sont bien revenues à leur niveau normal.

En cas de tumeurs bilobaires, les deux lobes hépatiques peuvent être traités séparément, par des sessions de traitement espacées de 2 à 4 semaines, en l'absence de complications nécessitant un intervalle de temps plus important entre deux sessions, selon l'expérience acquise avec le produit équivalent que sont les DC Bead™.

Il est recommandé de confirmer avant la seconde session de traitement, que les enzymes hépatiques sont bien revenues à leur niveau normal.

Traitement du CCRm avec des DC Bead LUMI™ chargées avec de l'irinotécan :

En cas de maladie unilobaire, jusqu'à deux traitements lobaires peuvent être planifiés, chacun utilisant jusqu'à 100 mg d'irinotécan, séparés de 3 à 4 semaines, en l'absence de contre-indications, selon l'expérience acquise avec le produit équivalent que sont les DC Bead™.

Il est recommandé de confirmer avant de débuter le second traitement, que les enzymes hépatiques sont bien revenues à leur niveau normal.

En cas de maladie bilobaire, quatre traitements lobaires peuvent être planifiés, chacun utilisant jusqu'à 100 mg d'irinotécan chargés dans un flacon de DC Bead LUMI™, toutes les deux semaines en l'absence de complications nécessitant un intervalle de temps plus long entre deux sessions, sur la base de l'expérience acquise avec le produit équivalent que sont les DC Bead™.

Il est recommandé de confirmer avant de démarrer chaque traitement consécutif, que les enzymes hépatiques sont bien revenues à leur niveau normal.

CHARGEMENT ET ADMINISTRATION DES DC BEAD LUMI™

- Une fois ouvert, le flacon de DC Bead LUMI™ doit être utilisé dans les 4 heures s'il est gardé à température ambiante ou dans les 24 heures s'il est stocké au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C, les conditions de préparation et de chargement des DC Bead LUMI™ étant réalisées hors du contrôle du fabricant, une fois que le flacon a été percé, l'utilisateur est responsable de son stockage.
- Évaluez soigneusement le réseau vasculaire associé au site à emboliser à l'aide d'une imagerie à haute résolution avant le début de la procédure d'embolisation. Il convient de choisir la plage de taille de DC Bead LUMI™ appropriée, qui correspond le mieux à la pathologie (c'est-à-dire cible vasculaire/taille de vaisseau/nid MAV).
- En retirant le flacon de l'emballage externe, inspectez-le visuellement avant utilisation, à la recherche de casse ou de bords coupants.
- Utilisez des vêtements de protection et des mesures d'hygiène appropriés.

- Choisissez un cathéter d'administration en fonction de la taille du vaisseau cible. Référez-vous au diamètre interne minimum du cathéter afin de déterminer la compatibilité entre le cathéter et les microsphères. Les tailles minimales de cathéter sont indiquées dans le tableau 7.
- Il est recommandé de contrôler la procédure d'embolisation à l'aide de techniques d'imagerie radiographiques (TDM, CBCT et fluoroscopie, par exemple).

Remarques :
- Il est recommandé d'utiliser un agent de contraste non ionique lors de l'administration des DC Bead LUMI™. Tout au long de la préparation, évitez l'introduction de bulles d'air. En cas de présence de bulles d'air, éliminez-les afin d'éviter une éventuelle agrégation des microsphères.
- Les DC Bead LUMI™ sont appropriées pour être chargées avec de la doxorubicine ou de l'irinotécan.
- Les formulations liposomales de doxorubicine ne sont pas compatibles avec les DC Bead LUMI™.

AVERTISSEMENT : du fait de la cytotoxicité des agents chimiothérapeutiques (qui peuvent être choisis par le prescripteur pour être associé avec le présent dispositif, sur la base d'une évaluation clinique éclairée) et des exigences liées à une préparation en conditions stériles, la procédure présente des risques pour le personnel, et doit être entreprise uniquement par un personnel formé, dans des installations stériles appropriées et validées.

Préparation des DC Bead LUMI™ :
1. Préparez les DC Bead LUMI™ dans des conditions aseptiques contrôlées.
2. Retirez le capuchon en plastique avec code couleur du flacon de DC Bead LUMI™, mais ne retirez pas l'anneau en métal entourant le bouchon. Centrez la pointe du dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™ sur le bouchon en caoutchouc du flacon, puis fixez le dispositif de manière à ce que les languettes de fixation se clipsent sur le flacon de DC Bead LUMI™.
   Remarque : le dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™ n'est pas conçu pour la perfusion directe et doit exclusivement être utilisé pour le transfert des microsphères dans une seringue. La taille du dispositif d'accès correspond au diamètre du flacon, et est conçu pour être utilisé avec des raccords Luer compatibles ISO-594.
   Les DC Bead LUMI™ ont uniquement été testées avec le dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™.
3. Retirez le capuchon du raccord Luer du dispositif d'accès et mettez-le au rebut.
   Remarque : afin de réduire au minimum le risque d'une éventuelle contamination, le capuchon de protection dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™ doit rester fixé au raccord Luer jusqu'à ce qu'il soit au contact du dispositif de raccord Luer.
4. Fixez une seringue de 10 ml ou, en cas d'utilisation de doxorubicine en solution à 2 mg/ml, une seringue de 50 ml au dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™.
5. Renversez le flacon et agitez-le par un mouvement hélicoïdal de manière à mettre les DC Bead LUMI™ en suspension dans la solution, tout en procédant au prélèvement à l'aide de la seringue.
6. Une fois toute la solution transférée, arrêtez l'agitation et maintenez le flacon tête en bas afin que les microsphères se déposent sur le piston de la seringue. Renvoyez uniquement la solution claire dans le flacon et répétez l'étape précédente pour récupérer les microsphères restées dans le flacon. Au besoin, la procédure peut être répétée deux fois.
   Remarque : de faibles traces de DC Bead LUMI™ peuvent subsister dans le flacon.
7. Dès lors que les DC Bead LUMI™ se sont déposées au fond de la seringue, déconnectez la seringue du dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™. Videz toute la solution de conditionnement dans un contenant adapté pour l'élimination des déchets, pour ne garder que les DC Bead LUMI™ dans la seringue.

Procédure de chargement du médicament (en l'absence de chargement de médicament, passez directement à « Mélange avec l'agent de contraste ») :
8. Manipulez le médicament selon les instructions du fabricant. Pour reconstituer la doxorubicine en poudre, utilisez de l'eau pour préparations injectables (PPI) afin d'obtenir une concentration de 25 mg/ml. La doxorubicine en solution (2 mg/ml) peut également être utilisée. Pour le chargement de l'irinotécan, utilisez de préférence une solution d'irinotécan (20 mg/ml).
9. Transférez la quantité nécessaire de médicament reconstitué dans la seringue contenant les microsphères DC Bead LUMI™ et agitez. Veillez à ce que la seringue soit soigneusement fermée afin de ne pas répandre de médicament cytotoxique. Ne dépassez pas la dose maximale de chargement recommandée :
   - 37,5 mg de doxorubicine pour 1 ml de DC Bead LUMI™ (équivalent à 75 mg par flacon).
   - 50 mg d'irinotécan pour 1 ml de microsphères DC Bead LUMI™ (équivalent à 100 mg par flacon).
10. Agitez délicatement les microsphères DC Bead LUMI™ en retournant la seringue dix fois pour vous assurer que les microsphères sont mobilisées et exposées à la solution. Agitez les solutions comme indiqué ci-dessous :
    - Chargement de la doxorubicine (25 mg/ml) : toutes les 5 minutes jusqu'à ce que le chargement soit terminé.
    - Chargement de la doxorubicine (2 mg/ml) : toutes les 30 minutes pendant les premières 3,5 heures à température ambiante. En veillant à ce qu'il soit immobilisé, placez-le dans un environnement dont la température est comprise entre 2 et 8 °C jusqu'à ce que le chargement soit terminé.
    - Chargement de l'irinotécan (20 mg/ml) : toutes les 5 minutes jusqu'à ce que le chargement soit terminé.
11. Suivez les instructions de chargement données dans les tableaux 4, 5 et 6.

Tableau 4 : Instructions pour le chargement de médicament à l'aide de la doxorubicine en poudre (25 mg/ml).

	Taille des microsphères	
Chlorhydrate de doxorubicine (25 mg/ml)	70-150 *µm*	100-300 *µm*
Temps de chargement (min)	60 minutes	90 minutes
Nbre de renversements de seringue par étape d'agitation	10	10
Intervalles d'agitation pendant le chargement (min)	5 minutes	5 minutes
Température de chargement (°C)	Température ambiante	Température ambiante

Tableau 5 : Instructions pour le chargement de médicament à l'aide de la doxorubicine en solution (2 mg/ml)		
	Taille des microsphères	
Chlorhydrate de doxorubicine (2 mg/ml)	70-150 *µm*	100-300 *µm*
Temps de chargement (min)	18 heures	18 heures
Nbre de renversements de seringue par étape d'agitation	10	10
Durée d'agitation pendant le chargement (min)	Toutes les 30 minutes pendant les premières 3,5 heures de temps de chargement	Toutes les 30 minutes pendant les premières 3,5 heures de temps de chargement
Température de chargement (°C)	Température ambiante (3,5 heures), puis 2 à 8 °C	Température ambiante (3,5 heures), puis 2 à 8 °C
Pour tout chargement hors isolateur, utilisez une protection microbiologique appropriée en suivant les instructions de l'hôpital (p. ex., stockage dans des sachets doubles).		

Tableau 6 : Instructions pour le chargement de l'irinotécan.		
	Taille des microsphères	
Chlorhydrate de irinotécan	70-150 *µm*	100-300 *µm*
Temps de chargement (min)	10 minutes	20 minutes
Nbre de renversements de seringue par étape d'agitation	10	10
Intervalles d'agitation pendant le chargement (min)	5 minutes	5 minutes
Température de chargement (°C)	Température ambiante	Température ambiante

12. La solution peut rester légèrement colorée après le chargement de la doxorubicine. Cela n'a rien d'anormal, et n'indique pas un défaut de chargement des DC Bead LUMI™.
13. Videz le liquide en excès dans un récipient approprié pour les déchets cytotoxiques, en respectant les procédures standard locales et les recommandations du fabricant du médicament cytotoxique, pour garder un volume total de 2 ml de microsphères chargées. À cet effet, tenez la seringue renversée pour laisser les microsphères se déposer sur le piston.
    Assurez-vous que les microsphères se sont déposées avant d'expulser le liquide surnageant. Prenez toutes les précautions nécessaires en expulsant la solution cytotoxique appauvrie dans un récipient approprié, comme par exemple un flacon vide muni d'un bouchon à évent de sécurité, une poche à solution munie d'un septum, une seconde seringue par l'intermédiaire d'un raccord Luer à deux voies, etc.

ATTENTION (chargement de doxorubicine) : si les instructions, le temps de chargement et les processus sont rigoureusement respectés, le chargement du médicament sera ≥ 98 %. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de coloration rouge intense opaque du liquide surnageant, car cela révélerait un chargement inadéquat ou un excès de doxorubicine ajoutée.

Mélange avec l'agent de contraste :

14. Les DC Bead LUMI™ sont maintenant prêtes à être utilisées.
15. Les DC Bead LUMI™ doivent être préparées pour l'administration à l'aide d'un agent de contraste 100 % non ionique afin d'obtenir une suspension optimale. Référez-vous au Tableau 6 pour la liste des agents de contraste recommandés.
16. Fixez un raccord à la seringue contenant les microsphères DC Bead LUMI™. À l'aide d'une seringue de 20 ml, prélevez 20 ml d'agent de contraste et raccordez-la ensuite à la seringue de 10 ml/50 ml contenant des microsphères DC Bead LUMI™.
17. Mélangez délicatement les DC Bead LUMI™ et l'agent de contraste entre les deux seringues reliées par le raccord, jusqu'à obtention d'une suspension homogène.
18. Retirez la seringue de 20 ml et remplacez-la par une seringue de 3 ml pour l'administration. Mélangez le contenu des seringues de 10 ml/50 ml et 3 ml à l'aide d'un raccord, afin d'obtenir une suspension homogène des microsphères DC Bead LUMI™. Une fois que le contenu de la seringue de 10 ml/50 ml a été administré, répétez la procédure en transférant la suspension restante de la seringue de 20 ml vers la seringue de 10 ml/50 ml via le raccord.
    Remarque : veillez à bien mélanger la solution à chaque remplissage de la seringue de 3 ml.

Cathéters et agents de contraste recommandés :

Les combinaisons de taille des microsphères, d'agent de contraste et de microcathéters présentées dans le tableau 7 ont démontré leur efficacité en termes d'administration lors des tests des DC Bead LUMI™ préparées.

Tableau 7 : Tailles de cathéter et agents de contraste recommandés pour une application avec les DC Bead LUMI™.		
Plages de tailles des DC Bead LUMI™	***Cathéter recommandé (diamètre interne)***	***Agents de contraste recommandés***
70-150 *µm* (70 – 170 *µm*)**	≥ 2,0 Fr (0,483 mm)	Omnipaque™/Accupaque™ 350 (Iohexol 350) Visipaque™ 320 (Iodixanol 320), uniquement pour le chargement avec la doxorubicine* Iomeron™ 400 (Iomeprol 400) Visipaque™ 270 (Iodixanol 270), uniquement pour le chargement avec la doxorubicine*
100-300 *µm* (70 – 340 *µm*)**	≥ 2,4 Fr (0,533 mm)	

Remarques :
- Les autres agents de contraste n'ont pas été testés en association avec les DC Bead LUMI™.
- Isovue 300 (Solutrast 300) a été testé et n'est pas recommandé en raison de durées de mise en suspension inadéquates. Les agents de contraste de viscosité similaire à 20 °C ne doivent pas être utilisés avec les DC Bead LUMI™.

* Visipaque 270 et Visipaque 320 ont été testés et il n'est pas recommandé de les utiliser avec des microsphères chargées avec de l'irinotécan, car le médicament est élué en quantité significative dans le mélange.

** Taille possible des microsphères, sur la base des spécifications du fabricant.

Instructions d'administration :

Remarque :
Notez que les DC Bead LUMI™ se déposent rapidement avec certains agents de contraste. Avant et pendant l'administration, assurez-vous visuellement que les microsphères sont en suspension. Veuillez noter que les microsphères de plus grande taille présentent des durées de mise en suspension inférieures à celles des DC Bead LUMI™ de plus petite taille.

1. À l'aide des techniques standard, positionnez le cathéter d'administration au sein du vaisseau cible et l'extrémité du cathéter au plus près du site à traiter afin d'éviter une occlusion non souhaitée de vaisseaux non ciblés.
2. Utilisez une seringue de 3 ml pour contrôler la pression d'injection lors de l'administration par cathéter des DC Bead LUMI™.
3. Injectez la solution de DC Bead LUMI™ lentement dans le cathéter d'administration à l'aide de techniques d'imagerie radiographiques (fluoroscopie, CBCT et TDM, par exemple) tout en surveillant la distribution des microsphères afin d'éviter tout reflux. En l'absence d'effet sur le débit antérograde, sélectionnez une taille de DC Bead LUMI™ plus grande et répétez la procédure d'administration. Restez prudent quant à la détermination de l'objectif d'embolisation.
4. Au besoin, il est possible de rincer avec une solution saline pour s'assurer de l'administration complète des DC Bead LUMI™.
5. À la fin du traitement, retirez le cathéter tout en maintenant une légère aspiration afin de ne pas déloger les DC Bead LUMI™ se trouvant toujours dans la lumière du cathéter.
6. Mettez au rebut tout flacon de DC Bead LUMI™ ouvert et non utilisé, ainsi que tout autre accessoire ayant servi pour la procédure, notamment le dispositif d'accès flacon ventilé ViaLok™, les seringues, les aiguilles, les cathéters, etc., conformément aux procédures standard locales applicables et aux recommandations des fabricants de médicaments cytotoxiques concernant la prise en charge des déchets cytotoxiques et cliniques.

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE:

REF Numéro de catalogue	STERILE Stérilisation à la vapeur	Proteger de l'humidite/Conserver au sec	Microsphères d'embolisation radio-opaques à élution médicamenteuse
LOT Numéro de lot	Utiliser avant/Date d'expiration	Ne pas refrigerer ou congeler. DC Bead LUMI™ ne necessite pas de temperature de stockage specifique	
Ne pas réutiliser	Proteger de la lumiere/ Conserver a l'abri de la lumiere du soleil	Fabricant	

www.eIFU.btgplc.com	Les instructions d'utilisation électroniques sont disponibles pour lecture, téléchargement et impression sur le site www.eIFU.btgplc.com
	Attention, voir les instructions d'utilisation avant d'utiliser le produit

RÉFÉRENCES :

1. Lencioni R et al, Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Oct;35(5):980-5.
2. Lencioni R et al, J Vasc Interv Radiol. 2014 Mar;25(3):365-9.
3. Martin RCG et al, Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Oct;33(5):960-6.
4. Marques A et al, J Vasc Interv Radiol 2013; 24:1416–1417.
5. Prajapati HJ et al, J Vasc Interv Radiol. 2013 Mar;24(3):307-15.
6. Boatta E et al, J Radiol Imaging. 2013 Apr;23(2):126-33.
7. Vadot L et al, J Clin Pharm Ther. 2015 Feb;40(1):83-90.
8. Nasser F et al, J Vasc Interv Radiol. 2014 Jul;25(7):1012-7.
9. Kalva SP et al, Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr;37(2):381-7.
10. Xing M et al, J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;30(7):1167-74.
11. Liapi E and Geschwind JFH, Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Feb; 34(1): 37-49.
12. Eichler K et al, International Journal of Oncology Int J Oncol. 2012 Oct;41(4):1213- 20.
13. Lammer et al., Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Feb;33(1):41-52 14. Fiorentini G (2012) et al, AGH 2012 31(1): 39-48.
15. Martin RC 2nd et al, J Gastrointest Surg. 2012 Aug;16(8):1531-8.
16. Varela M et al., Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J. Hepatology 2007, 46 (3): 474-481.

CE 0123

BTG

Fabriqué par :
Biocompatibles UK Ltd, une société du groupe BTG International
Chapman House, Weydon Lane, Farnham, Surrey, GU9 8QL
Royaume-Uni

Tél. : +44 (0)1252 732 732
Fax : +44 (0)1252 732 777
http://www.btg-im.com

DC Bead et DC Bead LUMI sont des marques déposées par Biocompatibles UK Ltd, une société du groupe BTG International.
BTG et le logo circulaire BTG sont des marques de BTG International Ltd déposées aux États-Unis, dans l'UE et sur certains autres territoires, et sont des marques de BTG International Ltd ailleurs.