

**DC Bead™ / DC BeadM1™
Microsphères d'embolisation à élution médicamenteuse**

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

STÉRILES • À USAGE UNIQUE • NON PYROGÈNES

DESCRIPTION :

DC Bead™ et DC BeadM1™ comprennent toute une gamme de microsphères d'hydrogel biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, calibrées avec précision et capables de charger et d'éluer la doxorubicine ou l'irinotécan.

Les microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ sont fabriquées à partir d'alcool polyvinylique et sont disponibles dans les plages de tailles suivantes :

Produit	Taille nominale des microsphères	Codage couleur
DC BeadM1™	70-150 µm	Noir
DC Bead™	100-300 µm	Jaune
	300-500 µm	Bleu
	500-700 µm	Rouge

Tableau 1 : Plages de tailles de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ disponibles

PRÉSENTATION :

- Flacon en verre de 10 ml.
- Chaque flacon contient environ 2 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ dans une solution saline tamponnée physiologique non pyrogène et stérile de 6 ml.
- Le flacon est scellé par une capsule en aluminium équipée d'un couvercle avec code couleur.
- Chaque flacon est à usage unique. Ne pas restériliser. Mettre au rebut tout matériau inutilisé.

STOCKAGE :

- Conservez les flacons de microsphères DC Bead™ et/ou DC BeadM1™ non ouverts dans un endroit frais, sec et à l'abri de la lumière, dans leur emballage d'origine.
- Utilisez le produit avant la date indiquée sur l'étiquette du flacon.
- Ne pas congeler.
- Le stockage et la manipulation de la doxorubicine ou de l'irinotécan doivent respecter les instructions données par leurs fabricants respectifs.

INDICATIONS :

Les microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ sont des agents d'embolisation principalement utilisés dans le cadre du traitement local de tumeurs malignes hypervasculaires du foie.

Les microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ 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 d'une dose de cet agent au niveau de la tumeur après embolisation.

Les microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ 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 microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ sont compatibles avec l'irinotécan, lesdites microsphères pouvant être chargées avec celui-ci avant l'embolisation, en vue, dans un second temps, d'une élution locale, contrôlée et continue d'une dose de cet agent au niveau des métastases hépatiques d'un cancer colorectal après embolisation.

AVERTISSEMENTS :

- **L'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 l'autorisation de mise sur le marché du produit médicamenteux avant de décider quel médicament (doxorubicine ou irinotécan) charger dans les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ et de déterminer si le chargement de ce médicament est adapté au patient sous sa responsabilité. Consultez le Résumé des caractéristiques du produit (SmPC) 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 avec l'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 indésirables associés à l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques ».**
- **En raison des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques de la doxorubicine et des propriétés embryotoxiques / tératogènes de l'irinotécan, les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 :

Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ sont contre-indiquées dans les situations suivantes :

- L'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec des agents chimiothérapeutiques est contre-indiquée chez les patients pédiatriques.
- L'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec des agents chimiothérapeutiques est contre-indiquée chez les patients atteints d'une cirrhose de classe B (≥ 8) ou C d'après le score de Child-Pugh ou présentant un taux de bilirubine > 3,0 mg/dl.
- L'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec des agents chimiothérapeutiques est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles rénaux attestés par un taux de créatine sérique > 2,0 mg/dl.
- 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 les branches distales desquelles elles sortent.
- Présence d'anastomoses ou de shunts extra-intracrâniens.
- Présence de voies de vaisseaux collatéraux 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 microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™.
- Embolisation de tumeurs non malignes lorsqu'elles sont chargées de médicament chimiothérapeutique.
- Présence de shunts artério-veineux (AV) à haut débit ne pouvant être bloqués ou dans lesquels il est impossible d'insérer une bobine et présentant un diamètre supérieur à celui des microsphères sélectionnées.
- Embolisation en présence de shunts artério-veineux (AV) à large diamètre.
- 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).
- Tout système vasculaire pouvant entraîner le passage des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ utilisées comme agent d'embolisation directement dans l'artère carotide interne ou toute autre zone non ciblée.

- Résistance vasculaire périphérique vers les artères nourricières empêchant le passage des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ dans la tumeur.
- Antécédents de chirurgie biliaire, dilatation des voies biliaires ou sphinctérotomie biliaire.
- Utilisation de Visipaque (Iodixanol) avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ avec de l'irinotécan.

Contre-indications : Utilisation de doxorubicine et d'irinotécan :

Reportez-vous à la notice d'utilisation relative à l'irinotécan ou à la doxorubicine pour connaître les contre-indications concernant leur utilisation.

MISES EN GARDE :

- Ne pas utiliser si le flacon ou l'emballage est abîmé.
- Sélectionnez la taille et la quantité de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ appropriées pour la pathologie à traiter. En ce qui concerne les tailles réelles des microsphères destinées à être administrées, veuillez vous reporter au tableau 6 (section « Instructions d'administration »). Veuillez noter qu'un petit nombre (< 5 %) des microsphères peuvent avoir des tailles situées hors des plages indiquées. Le médecin doit s'assurer de choisir soigneusement la taille des microsphères en fonction de la taille des vaisseaux cibles et des résultats cliniques souhaités.
- L'embolisation à l'aide des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ ne doit être effectuée que par un médecin ayant une formation sur l'occlusion interventionnelle appropriée pour la région à emboliser.
- Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 SmPC du médicament correspondant pour connaître les précautions particulières concernant l'élimination et les autres manipulations d'agents cytotoxiques.
- Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chez les patients atteints de CHC ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie, ni chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou tumorale avancée ou d'un CHC diffus.
- Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ ne sont pas radio-opaques. Il est essentiel de surveiller l'embolisation sous contrôle fluoroscopique en ajoutant la quantité souhaitée de produit de contraste non ionique aux microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées et de créer une suspension.
- N'utilisez que les agents de contraste non ioniques avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™.
- Produit stérile et à usage unique. Ne pas réutiliser en raison du risque d'infection.
- 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.
- 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 intolérants non ciblés.

Précautions à prendre lors de l'utilisation de microsphères DC BeadM1™

- S'assurer que la taille des microsphères DC BeadM1™ est adaptée au système vasculaire ciblé.
- Envisager de passer à une taille supérieure de microsphères DC Bead™ en présence d'anastomoses artério-veineuses ou si une preuve angiographique d'embolisation n'apparaît pas rapidement lors de l'administration.
- Envisager d'effectuer une scintigraphie Tc99m-MAA en cas de suspicion d'anastomose artério-veineuse.
- Surveiller les patients de près à la recherche de signes d'embolisation non ciblée tels qu'une hypoxie ou des modifications au niveau du système nerveux central.

Précautions à prendre lors de l'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées de doxorubicine

- Ne dépassez pas la dose recommandée de 37,5 mg de doxorubicine par 1 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. Si la dose maximale recommandée est dépassée, cela peut provoquer une exposition systémique significative à la doxorubicine, et mener aux effets secondaires associés. Jusqu'à 4 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine (150 mg au total) peuvent être utilisés par session de traitement (Lencioni et al, 2012). Ce dosage standard des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ peut également provoquer une exposition systémique à la doxorubicine. Cependant, les données pharmacocinétiques ont montré que les niveaux d'exposition systémique sont significativement réduits par rapport aux méthodes classiques que sont la chimioembolisation transartérielle (TACE) et l'administration intraveineuse (SSC d'environ 520 h.ng/ml pour les microsphères DC Bead™ par comparaison aux 1 530 h.ng/ml pour la TACE classique et 3 890 h.ng/ml pour l'administration intraveineuse de doxorubicine).
- Comme cela a été démontré dans la littérature, les patients reçoivent entre 1 et 5 traitements avec des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 »).
- Le diamètre des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine diminuera après le chargement. Les tailles réelles des microsphères destinées à être administrées sont présentées dans le tableau 6 pour les différentes plages de tailles et les médicaments qui peuvent être chargés (section « Instructions d'administration »). Une réduction du volume correspondant aura également lieu.
- Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine doivent être utilisées immédiatement avec l'utilisation d'Isovue (Iopamidol).
- 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 « Instructions pour le chargement »).

Précautions à prendre lors de l'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées d'irinotécan

- Ne dépassez pas la dose recommandée de 50 mg d'irinotécan par 1 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. Si la dose maximale recommandée est dépassée, cela peut provoquer une exposition systémique significative à l'irinotécan, et mener aux effets secondaires associés. Jusqu'à 2 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan (100 mg au total) peuvent être utilisés par session de traitement (Lencioni et al, 2014). Ce dosage standard des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ peut également provoquer une exposition systémique à l'irinotécan. Cependant, les données pharmacocinétiques ont montré que les niveaux d'exposition systémique sont significativement réduits par rapport à l'administration intraveineuse (SSC d'environ 1 680 h.ng/ml pour les microsphères DC Bead™ par comparaison aux 10 200 h.ng/ml pour l'administration intraveineuse d'irinotécan). L'exposition systémique au SN-38 (SSC d'environ 280 h.ng/ml) est dans la plage de SSC attendue pour un traitement IV du cancer colorectal avec de l'irinotécan.
- Comme cela a été démontré dans la littérature, la plupart des patients souffrant de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal reçoivent jusqu'à 2 traitements avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan (jusqu'à 100 mg par traitement), 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 »).
- Le diamètre des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan diminuera après le chargement. Les tailles réelles des microsphères destinées à être administrées sont présentées dans le tableau 6 pour les différentes plages de tailles et les médicaments qui peuvent être chargés (section « Instructions d'administration »). Une réduction du volume correspondant aura également lieu.
- Il n'est pas recommandé d'ajouter de solution saline aux microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan, car cela libérera de l'irinotécan dans la solution d'administration, ce qui peut conduire à une administration systémique du médicament lors de l'administration.
- Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ mélangées avec un produit de contraste doivent être utilisées immédiatement après préparation.
- Les patients atteints de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal recevant un traitement avec des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées d'irinotécan souffriront d'effets secondaires plus immédiats (fièvre, douleurs abdominales et vomissements par exemple), par rapport aux patients ayant reçu un régime systémique à base d'irinotécan. Il existe cependant une incidence plus élevée d'effets médicamenteux systémiques (tels que diarrhée, asthénie, leucopénie et anémie) chez les patients traités par chimiothérapie systémique (Fiorentini et al., 2012).

POPULATIONS PARTICULIÈRES

La section suivante décrit les données cliniques disponibles et leurs conclusions concernant l'utilisation des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 provenant d'un cancer colorectal.

Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine

Patients âgés

En matière de 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 tests usuels 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 microsphères 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 liés au traitement (respectivement 25 % et 21,9 %). Sur la base des informations données ci-dessus, l'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 intégré 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 microsphères 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 effets indésirables graves (EIG) dans le groupe de patients atteints de cirrhose de classe B (d'après le score de Child-Pugh) et traités avec les microsphères 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 un traitement TACE conventionnel, 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 attestant de l'innocuité et l'efficacité des microsphères 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 microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine est autorisée chez des patients atteints de CHC présentant une cirrhose de classe A ou B (d'après le score de Child-Pugh) (score < 8).

Patients souffrant de troubles de la fonction rénale

Un taux de créatinine sérique > 2,0 mg/dl représente une contre-indication absolue à l'utilisation de 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 donnée, ne sont disponibles concernant les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine

Dans les groupes de patients suivants, il n'existe que peu, voire aucune donnée disponible concernant les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine :

- Patients ayant reçu auparavant une chimiothérapie systémique
- Patients ayant reçu auparavant une radiothérapie
- Patients atteints de maladie avancée du foie
- Patients atteints de maladie tumorale avancée, en particulier de CHC diffuse

Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan

Patients âgés

En matière de 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 tests usuels de laboratoire correspondent aux recommandations émises pour de telles procédures.

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

Sur la base des informations données ci-dessus, l'utilisation de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 à l'utilisation de 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 :

La fréquence des complications suivantes est comparable au taux attendu pour les procédures d'embolisation :

Très fréquent (≥ 10 %)

- Syndrome post-embolisation (y compris nausées, fièvre, douleurs et augmentation de certains paramètres de laboratoire, notamment un taux élevé d'enzymes hépatiques).

Fréquent (≥ 1 % à < 10 %)

- Insuffisance, défaillance ou décompensation hépatique (qui est une complication connue d'une chimioembolisation, qui peut cependant également résulter de la progression d'une maladie sous-jacente).

Non fréquent (≥ 0,1 % à < 1 %)

- Reflux indésirable ou passage des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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
 - Pancréatite, cholécystite
- Rupture d'un vaisseau ou de la lésion et hémorragie.
- Infection nécessitant une intervention médicale.
- Thrombose artérielle au niveau du site d'incision d'accès artériel.
- Embolisation de la mauvaise artère ou migration des microsphères vers d'autres régions de l'organisme, pouvant nécessiter un traitement ultérieur.
- Abcès du foie
- Hématome, contusion ou anévrisme artériel au niveau du site d'incision d'accès artériel.

D'autres complications potentielles rarement mentionnées (≥ 0,01 % à < 0,1 %), ou non mentionnées mais connues pour avoir lieu au cours de procédures d'embolisation, comprennent

- Embolisation pulmonaire en tant qu'embolisation non ciblée spécifique.
- Ischémie à un emplacement indésirable.
- Saturation du lit capillaire et lésions tissulaires.
- Accident ischémique cérébral ou infarctus ischémique.
- Déficits neurologiques, notamment paralysies des nerfs crâniens.
- Vasospasme.
- Recanalisation.
- Formation de caillots à l'extrémité du cathéter et délogement consécutif causant des troubles thromboemboliques artériels.
- 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.
- Réaction à des corps étrangers nécessitant une intervention médicale.
- Réactions allergiques aux agents de contraste utilisés chez les patients allergiques ou intolérants à ces agents.

Décès : dans la littérature, moins de 2 % des patients ont connu des événements fatals liés au traitement, ou potentiellement liés au traitement, dans les 30 jours suivant le traitement. Ce taux s'inscrit dans le seuil (4 %) suggéré dans les directives d'amélioration de la qualité pour la chimioembolisation artérielle transhépatique, l'embolisation et la perfusion chimiothérapeutique pour tumeurs hépatiques malignes (Brown et al, 2012). Il doit être considéré que de nombreux patients atteints d'un cancer avancé et/ou d'une cirrhose sont gravement malades, et que leur maladie sous-jacente peut être un facteur important contributif à leur mort.

EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES AVEC DES MICROSPHÈRES

DC Bead™ / DC BeadM1™

Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ ont été développées dans le but de permettre une administration de médicament localisée au niveau des tumeurs hépatiques, menant à une toxicité systémique correspondante réduite. Les bénéfices du point de vue des profils pharmacocinétiques et de la tolérabilité par le patient ont été attestés par des études traitant des microsphères 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.

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 larmolement.
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 alopecie 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.

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

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

Classe d'organe système	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	<p>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 évaluable, 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 évaluable, 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 (<i>Clostridium difficile</i>).</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Classe d'organe système	Effets indésirables
Anomalies hématologiques	<p>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.</p> <p>En monothérapie : une neutropénie a été observée chez 78,7% des patients et a été jugée sévère (numération des neutrophiles < 500 cellules/mm³) chez 22,6% des patients. Parmi les cycles évaluable, 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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Une thrombocytopenie (< 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.</p> <p>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 évaluable, 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.</p> <p>De la fièvre associée à une neutropénie sévère a été signalée chez 3,4% des patients et dans 0,9% des cycles.</p> <p>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.</p> <p>Une anémie a été signalée chez 97,2 % des patients (2,1 % avec un taux d'hémoglobine < 8 g/dl). Une thrombocytopenie (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 32,6 % des patients et dans 21,8 % des cycles. Aucune thrombocytopenie sévère (< 50 000 cellules/mm³) n'a été observée.</p> <p>Un cas de thrombocytopenie périphérique impliquant des anticorps anti-plaquettaires a été signalé à la suite de la mise sur le marché.</p>
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	<p>Syndrome cholinergique aigu</p> <p>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 sueur, des frissons, des malaises, des vertiges, des défauts visuels, un myosis, un larmolement 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 SmPC du médicament correspondant).</p> <p>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.</p> <p>Des réactions bénignes au site de perfusion ont été signalées, quoique peu fréquemment.</p>
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 alopecie 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 :	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>L'augmentation du taux d'amylase et/ou de lipase a été très rarement signalée.</p> <p>De rares cas d'hypocalcémie et d'hyponatrémie principalement liés aux diarrhées et aux vomissements ont été signalés.</p>
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 événements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse, thromboembolie artérielle) chez des patients présentant des facteurs de risque multiples en plus du néoplasme sous-jacent.

Tableau 3 : Effets indésirables énoncés dans la notice de l'irinotécan

■ CHOIX DE LA TAILLE DES MICROSPHÈRES :

De plus petites tailles de microsphères DC Bead™, soit 100-300 µm ou de microsphères DC BeadM1™ (70-150 µm), sont recommandées pour des procédures standard de traitement du CHC ou pour le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal. Ce choix s'appuie sur la démonstration selon laquelle de telles petites particules sont administrées à l'intérieur de la tumeur ou à proximité immédiate de la tumeur, et sont ainsi idéales pour l'administration du médicament et une embolisation précise. Cependant, des caractéristiques individuelles de patients et de tumeurs, en particulier lorsqu'un shunt artérioveineux est identifié, doivent être prises en considération, lors de la détermination de l'innocuité du traitement et du choix de la taille des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. En cas de shunt artérioporal ou hépato-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 des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. Il est nécessaire de confirmer par angiographie que le shunt n'est plus présent avant d'effectuer l'injection des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™, et il est préférable d'utiliser une taille de microsphères plus grande.

■ TRAITEMENT ET REPRISE DU TRAITEMENT :

Traitement et reprise du traitement du CHC avec des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine

Dans le cas de patients présentant une tumeur résiduelle viable - y compris après réponse partielle, en cas de maladie stable ou en progression selon les critères mRECIST - un traitement supplémentaire avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ (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.

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 les deux sessions.

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

Traitement et reprise du traitement de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal avec des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ 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 par traitement, séparés de 3 à 4 semaines, en l'absence de contre-indications.

Il est recommandé de confirmer avant de démarrer 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 microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™, toutes les deux semaines en l'absence de complications nécessitant un intervalle de temps plus long entre les deux sessions.

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 MICROSPHÈRES DC Bead™ / DC BeadM1™

- Afin de réduire au minimum le risque de contamination microbiologique, les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ doivent être préparées dans des conditions aseptiques contrôlées. Comme les conditions de préparation et de chargement des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ sont hors du contrôle du fabricant, une fois le flacon percé, l'attribution d'une durée de conservation de 4 heures en cas de stockage à température ambiante ou de 24 heures en cas de stockage au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C est de la responsabilité de l'utilisateur.
- 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.

Instructions pour le chargement du médicament

Les microsphères DC Bead™ et DC BeadM1™ sont appropriées pour être chargées avec de la doxorubicine ou de l'irinotécan.

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.

Les formulations liposomales de doxorubicine ne sont pas compatibles avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™.

Sélection du médicament à utiliser

1. Manipulez le médicament selon les instructions du fabricant. Les médicaments suivants peuvent être utilisés :
 - Doxorubicine en poudre : à reconstituer avec de l'eau stérile pour injection (non saline) afin d'obtenir une concentration de 25 mg/ml
 - Doxorubicine en solution (2 mg/ml)
 - Irinotécan en solution (20 mg/ml)

Transfert des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™

2. Retirez le capuchon du flacon de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ mais ne retirez pas l'anneau en métal qui maintient le bouchon.
3. Transférez le contenu du flacon dans une seringue de 20 ml à l'aide d'un dispositif de transfert ou d'une aiguille (calibre 18G minimum / diamètre intérieur > 0,84 mm). En cas d'utilisation de doxorubicine en solution (2 mg/ml), utilisez une seringue de 50 ml.
4. Éliminez la solution saline tamponnée physiologique (solution de conditionnement) en excès pour que la seringue ne contienne que des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. À cet effet, tenez la seringue en position verticale pour laisser les microsphères se déposer sur le piston. Assurez-vous que les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ se sont déposées dans la seringue avant d'éliminer la solution de conditionnement afin d'éviter de perdre du produit.

Chargement des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™

5. Transférez le volume de solution de doxorubicine / d'irinotécan nécessaire dans la seringue contenant les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. Ne dépassez pas la dose maximale de chargement recommandée :
 - 37,5 mg de doxorubicine pour 1 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ (équivalent à 75 mg par flacon).
 - 50 mg d'irinotécan pour 1 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ (équivalent à 100 mg par flacon).
6. Remettez le capuchon sur la seringue.
7. Agitez délicatement les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ en retournant la seringue dix fois pour s'assurer que les microsphères sont mobilisées et exposées à la solution. Agitez.
 - Chargement de la doxorubicine (25 mg/ml) : toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le chargement soit terminé.
 - Chargement de la doxorubicine (2 mg/ml) : toutes les heures jusqu'à ce que le chargement soit terminé. Pour les microsphères DC Bead™ de 500-700 µm, agitez toutes les heures pendant les 8 premières heures et puis après 24 heures.
 - Chargement de l'irinotécan (20 mg/ml) : toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le chargement soit terminé.
8. Conservez et agitez les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ selon le tableau de chargement ci-dessous.

Taille des microsphères	70-150 µm	100-300 µm	300-500 µm	500-700 µm
Temps de chargement (doxorubicine 25 mg/ml)	30 minutes	45 minutes	90 minutes	90 minutes
Temps de chargement (doxorubicine 2 mg/ml)	3 heures	4 heures	8 heures	24 heures
Temps de chargement (irinotécan 20 mg/ml)	60 minutes	60 minutes	S/O	S/O

Les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ doivent être chargées à température ambiante (pour la doxorubicine 25 mg/ml et l'irinotécan 20 mg/ml). Pour la doxorubicine 2 mg/ml, les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ doivent être chargées à une température comprise entre 2 et 8 °C. Pour les chargements hors de l'isolateur, veuillez utiliser des moyens de protection microbiologique appropriés conformément aux directives propres aux hôpitaux (par exemple des récipients doublement ensachés).

Tableau 4 : Temps de chargement de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ basés sur l'obtention d'un chargement ≥ 98 % en médicament respectif

Fin du chargement

Avertissement : Une fois le chargement de la doxorubicine terminé, le surnageant conservera une teinte rouge clair ; cette légère coloration est normale et n'indique pas que le chargement n'est pas terminé. Si les instructions, les processus et les temps de chargement sont rigoureusement respectés, le chargement du médicament sera $\geq 98\%$. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de coloration rouge intense opaque du surnageant, car cela révélerait un chargement inadéquat ou l'ajout d'un excès de doxorubicine.

- Une fois le chargement terminé, éliminez la solution de chargement en excès dans un récipient adapté pour les déchets pour conserver un volume total de 2 ml de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées. À cet effet, tenez la seringue en position verticale pour laisser les microsphères se déposer sur le piston. Assurez-vous que les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ se sont déposées dans la seringue avant d'éliminer la solution médicamenteuse appauvrie afin d'éviter de perdre du produit. 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.
- Remettez le capuchon sur la seringue et conservez jusqu'à l'utilisation (voir le tableau 5).

Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine	14 jours (à 2-8 °C) Protégées de la lumière
Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de la doxorubicine mélangées avec un agent de contraste non ionique	7 jours (à 2-8 °C) Utilisation immédiate en cas d'utilisation d'Isovue (Iopamidol) comme agent de contraste Protégées de la lumière
Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan	14 jours (à 2-8 °C) Protégées de la lumière
Microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan mélangées avec un agent de contraste non ionique	AVERTISSEMENT : UTILISER IMMÉDIATEMENT

Tableau 5 : Stabilité chimique et physique des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées de médicament

Mélange avec les agents de contraste

- Veillez à générer une suspension appropriée des microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ dans le produit de contraste afin d'améliorer la distribution au cours de l'injection. 10 à 20 ml de produit de contraste non ionique peuvent être ajoutés par flacon de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™. Le mélange des microsphères et de l'agent de contraste est réalisé par un mélange de seringue à seringue à l'aide d'un raccord.
- L'utilisation de Visipaque (Iodixanol) avec les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ chargées avec de l'irinotécan est contre-indiquée puisque l'irinotécan peut élué en quantité significative dans la solution lors de l'utilisation de Visipaque.
- Si les microsphères flottent, de l'eau stérile pour injection peut être ajoutée au mélange en suspension. Si les microsphères tombent au fond, du produit de contraste non ionique supplémentaire doit être ajouté. La formation de la suspension peut être observée visuellement en quelques secondes.

INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION :

- Évaluer soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion à l'aide d'une imagerie haute résolution avant le début de la procédure d'embolisation.
- Les microsphères DC Bead™ sont disponibles dans une large gamme de tailles. Il convient de veiller à choisir la taille appropriée de microsphères DC Bead™ ou de choisir les microsphères DC BeadM1™ qui correspondent le mieux à la pathologie (à savoir la cible vasculaire / taille des vaisseaux) et qui offre les résultats cliniques souhaités.
- Choisir un cathéter de largage en fonction de la taille du vaisseau cible.








Produit	Gamme de tailles	Gamme de tailles (Chargées de Doxorubicine)**	Gamme de tailles (Chargées d'Irinotécan)**	Cathéter (Diam. distal)	Cathéter (Diam. interne)
Microsphères DC BeadM1™ 70-150 µm	70 – 170 µm*	70 – 170 µm*	70 – 170 µm*	$\geq 2,0$ Fr	$\geq 0,019''$ ($\geq 0,49$ mm)
Microsphères DC Bead™ 100-300 µm	70 – 340 µm*	70 – 340 µm*	70 – 340 µm*	$\geq 2,4$ Fr	$\geq 0,022''$ ($\geq 0,54$ mm)
Microsphères DC Bead™ 300-500 µm	250 – 550 µm*	230 - 440 µm ($< 10\%$ hors de 250 - 550 µm)	250 – 550 µm*	$\geq 2,4$ Fr	$\geq 0,022''$ ($\geq 0,54$ mm)
Microsphères DC Bead™ 500-700 µm	450 – 750 µm*	370 - 525 µm ($< 60\%$ hors de 450 - 750 µm)	S/O	$\geq 2,7$ Fr	$\geq 0,025''$ ($\geq 0,65$ mm)



* Plage de tailles de microsphères attendues, $< 5\%$ des microsphères hors de cette plage ; ** une fois chargées des doses max. de médicament (Doxorubicine 37,5 mg/ml, Irinotécan 50 mg/ml)

Tableau 6 : Plages de tailles et compatibilité des cathéters

- Avant et pendant l'administration, assurez-vous visuellement que les microsphères sont en suspension.
- Introduire le cathéter de largage dans le vaisseau cible selon les techniques standard. Positionnez l'extrémité du cathéter aussi près que possible des vaisseaux alimentant la tumeur afin d'éviter une occlusion involontaire des vaisseaux normaux.
- Injectez les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ lentement dans le cathéter d'administration sous contrôle fluoroscopique tout en observant le débit du produit de contraste. Restez prudent quant à la détermination de l'objectif d'embolisation.
- À la fin du traitement, retirez le cathéter tout en maintenant une légère aspiration afin de ne pas déloger les microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ se trouvant toujours dans la lumière du cathéter.
- Mettez au rebut tout flacon non utilisé de microsphères DC Bead™ / DC BeadM1™ conformément aux procédures standard locales applicables et aux recommandations des fabricants de médicaments cytotoxiques concernant la prise en charge des déchets cytotoxiques et cliniques.

ETIQUETTE DU CONDITIONNEMENT:

REF Numéro de référence	 Stérilisé à la vapeur	 Tenir à l'abri de la l'humidité
LOT Numéro de lot	 Date de péremption	 Ne pas congeler
 Ne pas réutiliser	 Tenir à l'abri de la lumière	 Fabricant

 www.eIFU.btgplc.com	Les instructions d'utilisation électroniques sont disponibles pour lecture, téléchargement et impression sur le site www.eIFU.btgplc.com (Nécessite un lecteur PDF)
	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 RC 2nd et al, J Gastrointest Surg. 2012 Aug;16(8):1531-8.
4. Marques A et al, J Vasc Interv Radiol 2013; 24:1416–1417.
5. Prajapati HJ (2013) 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 et al, AGH 2012 31(1): 39-48.
15. Martin et al, Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Oct;33(5):960-6.
16. Brown et al, J Vasc Interv Radiol 2012; 23:287–294
17. Varela M et al, Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J. Hepatology 2007, 46 (3): 474-481.

CE⁰¹²³

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

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

DC Bead™/DC BeadM1™ 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.