

INTENDED USE:

HepaSpheres™ Microspheres without doxorubicin HCl loaded (bland) are indicated for use in embolization of blood vessels for therapeutic or preoperative purposes in the following procedures:

- Embolization of hepatocellular carcinoma
- Embolization of metastases to the liver.

HepaSpheres Microspheres loaded with doxorubicin HCl are indicated for use in embolization of blood vessels for therapeutic or preoperative purposes in: Embolization of unresectable hepatocellular carcinoma.

DESCRIPTION:

HepaSpheres Microspheres are part of a family of embolic agents based on proprietary technologies. They are designed for controlled, targeted embolization. The HepaSpheres Microspheres can be loaded with doxorubicin HCl and are able to release the drug locally at the embolization site. HepaSpheres Microspheres are biocompatible, hydrophilic, non-resorbable, expandable, and conformable microspheres. HepaSpheres Microspheres swell upon exposure to aqueous solutions. They are available in a range of sizes.

| |
|----------------|
| Dry (µm) |
| 30-60 |
| 50-100 |
| 100-150 |
| 150-200 |

DEVICE PACKAGING:

HepaSpheres Microspheres are contained in a sterile, 10 ml Cyclic Olefin Copolymers (COC) vial, with a crimped cap, packaged in a sealed pouch. Contents: 25 mg or 50 mg of dry HepaSpheres Microspheres per vial to be reconstituted before use.

CONTRAINDICATIONS:

- Patients intolerant to vascular occlusion procedures
- Vascular anatomy or blood flow precluding correct catheter placement or embolic injection
- Presence or suspicion of vasospasm
- Presence or likely onset of haemorrhage
- Presence of severe atheromatous disease
- Feeding arteries too small to accept the selected HepaSpheres Microspheres
- Presence of collateral vessel pathways potentially endangering normal territories during embolization
- High flow arteriovenous shunts or fistulae with luminal diameter greater than the selected size of HepaSpheres Microspheres
- Vascular resistance peripheral to the feeding arteries precluding passage of HepaSpheres Microspheres into the lesion
- Presence of arteries supplying the lesion not large enough to accept HepaSpheres Microspheres
- Do not use in pulmonary vasculature, coronary and central nervous system vasculature
- Known sensitivity to poly vinyl alcohol-co-sodium acrylate

WARNINGS:

- HepaSpheres Microspheres size must be chosen after consideration of the arteriovenous angiographic appearance. HepaSpheres Microspheres size should be selected to prevent passage from any artery to vein.
- Some of the HepaSpheres Microspheres may be slightly outside of the range, so the physician should be sure to carefully select the size of HepaSpheres Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and after consideration of the arteriovenous angiographic appearance.
- Because of the significant complications of misembolization, extreme caution should be used for any procedures involving the extracranial circulation encompassing the head and neck, and the physician should carefully weigh the potential benefits of using embolization against the risks and potential complications of the procedure. These complications can include blindness, hearing loss, loss of smell, paralysis, and death. Safety and effectiveness of this device for use involving the extracranial circulation encompassing the head and neck or any other part of the body other than the liver has not been established and has therefore not been approved by Health Canada.
- Serious radiation induced skin injury may occur to the patient due to long periods of fluoroscopic exposure, large patient, angled x-ray projections and multiple image recording runs or radiographs. Refer to your facility’s clinical protocol to ensure the proper radiation dose is applied for each specific type of procedure performed.
- Onset of radiation injury to the patient may be delayed. Patients should be counselled on potential radiation effects, what to look for and who to contact if symptoms occur.
- HepaSpheres Microspheres MUST NOT be reconstituted in sterile water for injection. Reconstitution in sterile water results in extensive swelling that renders the injection of HepaSpheres Microspheres very difficult or may prevent injection.
- Do not reconstitute HepaSpheres Microspheres with Lipiodol / Ethiodol.
- Pay careful attention for signs of mistargeted embolization. During injection carefully monitor patient vital signs to include SAO2 (e.g. hypoxia, CNS changes). Consider terminating the procedure, investigating for possible shunting, or increasing Microspheres size if any signs of mistargeting occur or patient symptoms develop.
- Consider upsizing the Microspheres if angiographic evidence of embolization does not quickly appear evident during injection of the Microspheres.
- See product monograph for Health Canada authorized indications for use for doxorubicin HCl. Information herein is specifically for the use of HepaSpheres Microspheres with or without doxorubicin HCl.

Warnings about use of small microspheres:

- Careful consideration should be given whenever use is contemplated of embolic agents that are smaller in diameter than the resolution capability of your imaging equipment. The presence of arteriovenous anastomoses, branch vessels leading away from the target area or emergent vessels not evident prior to embolization can lead to mistargeted embolization and severe complications.
- Microspheres smaller than 100 microns will generally migrate distal to anastomotic feeders and therefore are more likely to terminate circulation to distal tissue. Greater potential of ischemic injury results from use of smaller sized microspheres and consideration must be given to the consequence of this injury prior to embolization. The potential consequences include swelling, necrosis, paralysis, abscess and/or stronger post-embolization syndrome.
- Post embolization swelling may result in ischemia to tissue adjacent to target area. Care must be given to avoid ischemia of intolerant, non targeted tissue such as nervous tissue.

PRECAUTIONS:

HepaSpheres Microspheres must only be used by physicians trained in vascular embolization procedures. The size and quantity of microspheres must be carefully selected according to the lesion to be treated and the potential presence of shunts. Only the physician can decide the most appropriate time to stop the injection of HepaSpheres Microspheres.

Do not use if the vial, cap, or pouch appear damaged. For single patient use only - Contents supplied sterile - Never reuse, reprocess, or resterilize the contents of a vial that has been opened. Reusing, reprocessing or resterilizing may compromise the structural integrity of the device and or lead to device failure, which in turn may result in patient injury, illness or death. Reusing, reprocessing or resterilizing may also create a risk of contamination of the device and or cause patient infection or cross infection including, but not limited to, the transmission of infectious disease(s) from one patient to another. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient. All procedures must be performed according to accepted aseptic technique.

HepaSpheres Microspheres MUST NOT be used in their original dry state. They must be re-constituted before use. HepaSpheres Microspheres swell in aqueous solution. The magnitude of swelling depends on the ionic concentration of the solution. The microspheres swell to approximately four times their diameter in 0.9% NaCl aqueous solution and non-ionic contrast media, as compared to their initial dry diameter. The magnitude of swelling when loaded with doxorubicin HCl is dependent upon the amount of drug with which the product is loaded. Lyophilized doxorubicin HCl must be reconstituted in NaCl 0.9 % solution. HepaSpheres Microspheres undergo a slight size decrease of about 20% when loaded with doxorubicin HCl compared to the size in pure NaCl 0.9 % aqueous solution. HepaSpheres Microspheres are compressible and can be injected easily through microcatheters. However, injection of the HepaSpheres Microspheres before they are fully expanded could result in failure to reach the intended embolization target and possible embolization of a larger tissue area.

Note: Maximum recommended concentration of doxorubicin HCl is 5mg/ml. Concentrations of doxorubicin HCl above 5mg/ml substantially increase the solution viscosity and make it difficult to handle with HepaSpheres Microspheres.

Patients with known allergies to non-ionic contrast media may require corticosteroids prior to embolization.

Additional evaluations or precautions may be necessary in managing periprocedural care for patients with the following conditions:

- Bleeding diathesis or hypercoagulative state
- Immunocompromise

POTENTIAL COMPLICATIONS:

Vascular embolization is a high-risk procedure. Complications may occur at any time during or after the procedure, and may include, but are not limited to, the following:

- Paralysis resulting from untargted embolization or ischemic injury from adjacent tissue oedema
- Undesirable reflux or passage of HepaSpheres Microspheres into normal arteries adjacent to the targeted lesion or through the lesion into other arteries or arterial beds, such as the internal carotid artery, pulmonary, or coronary circulation
- Pulmonary embolism due to arteriovenous shunting
- Ischemia at an undesired location, including ischemic stroke, ischemic infarction (including myocardial infarction), and tissue necrosis
- Capillary bed occlusion and tissue damage
- Vasospasm
- Recanalisation
- Blindness, hearing loss, and loss of smell
- Foreign body reactions necessitating medical intervention
- Infection necessitating medical intervention
- Complications related to catheterization (e.g. haematoma at the site of entry, clot formation at the tip of the catheter and subsequent dislodgement, and nerve and/or circulatory injuries which may result in leg injury)
- Allergic reaction to medications (e.g. analgesics)
- Allergic reaction to non-ionic contrast media or embolic material
- Vessel or lesion rupture and haemorrhage
- Death
- Additional information is found in the Warnings section

SWELLING BEHAVIOR:

HepaSpheres Microspheres swell during reconstitution with NaCl 0.9% aqueous solution and non-ionic contrast media. When hydrated in 100% NaCl 0.9% aqueous solution or non-ionic contrast medium, or 50% non-ionic contrast and 50% NaCl 0.9% aqueous solution, HepaSpheres Microspheres swell approximately 4 times their original dry diameter in approximately 10 minutes. For example, HepaSpheres Microspheres with a diameter of approximately 50-100 microns in their dry state will expand to approximately 200-400 microns during reconstitution as recommended below. Because of the inherent variability of the swelling process, some of the HepaSpheres Microspheres will be slightly outside of this range after reconstitution, so the physician should be sure to carefully select the size of HepaSpheres Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and the nature of the aqueous solution.

Note: To expand properly HepaSpheres Microspheres need to be exposed to a minimum of 10ml solution.

The magnitude of swelling when loaded with doxorubicin HCl is dependent upon the amount of drug with which the product is loaded. HepaSpheres Microspheres undergo a slight size decrease of about 20% when loaded with doxorubicin HCl compared to the size in pure NaCl 0.9% aqueous solution.

CATHETER COMPATIBILITY:

HepaSpheres Microspheres can be injected with microcatheters with the following specifications:

| Dry (µm) | Approximate Reconstituted Size range (µm) | Catheter Size ID (in.) |
|----------------|---|------------------------|
| 30-60 | 120-240 | ≥ 0.021 |
| 50-100 | 200-400 | ≥ 0.021 |
| 100-150 | 400-600 | ≥ 0.024 |
| 150-200 | 600-800 | ≥ 0.027 |

INSTRUCTIONS:

- HepaSpheres Microspheres must be reconstituted with 100% NaCl 0.9% aqueous solution or non-ionic contrast medium, or 50% non-ionic contrast medium and 50% NaCl 0.9% aqueous solution if using without delivery of doxorubicin HCl, or loaded with doxorubicin HCl solution before positioning the catheter.
- Carefully select the size of HepaSpheres Microspheres according to the size of the target vessels at the desired level of occlusion in the vasculature and the nature of the aqueous solution. See the description of “SWELLING BEHAVIOR”.
- HepaSpheres Microspheres may be present outside the vial. Therefore, the vial must be aseptically handled away from the main sterile field.
- Ensure the compatibility of the HepaSpheres Microspheres with the intended size of catheter to be used. See the table above.
- Inspect the packaging to confirm that it is intact. Remove the vial from the pouch. The external surface of the vial is sterile.

HEPASPHERE MICROSPHERES CAN BE USED WITH OR WITHOUT LOADING OF DOXORUBICIN HCL.

OPTION 1: PREPARATION FOR EMBOLIZATION WITHOUT DOXORUBICIN HCL (BLAND)

- The approximate reconstitution time when used without loading of doxorubicin HCl is 10 min.
- Fill a 10ml syringe with 100% NaCl 0.9% aqueous solution or non-ionic contrast medium (or 50% NaCl 0.9% aqueous solution and 50% contrast). Connect the syringe to a needle of 20 gauge diameter or larger.
- To ensure proper reconstitution of the HepaSpheres Microspheres, grasp the vial horizontally in your fingertips and roll the vial several times. This will transfer the dry contents of the vial to the sidewall.

Note: Pull back only the flip-top cap; do not remove the crimp ring or the stopper from the vial. • Carefully insert the needle from the syringe through the stopper of the vial. Continue rolling the vial in your fingertips and inject the full amount (**10ml**) of reconstitution medium into the vial, then place the vial vertically and carefully remove the syringe with the needle attached.

Note: The vial is hermetically closed. Proper aspiration and/or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used for easier injection of reconstitution medium into vial. If aspiration of air from the vial is performed prior to reconstitution, exercise caution not to remove the spheres from the vial.

• To ensure a homogeneous reconstitution of the HepaSpheres Microspheres, gently invert the vial back and forth so that the liquid contacts the stopper 5-10 times.

Note: Vigorous shaking may introduce micro bubbles, which can cause the microspheres to aggregate.

• Wait a minimum of **10 minutes** to allow the HepaSpheres Microspheres to reconstitute and expand fully.

• Use a 30ml syringe and 20 gauge or larger needle to aspirate the contents of the vial. Rotate the vial to a vertical position with the bottom of the vial facing upward. Pull the needle back so that it is submerged in the liquid but not occluded by the stopper. Gently aspirate the entire contents of the vial into the syringe.

Note: If the air was previously aspirated from the vial, gentle injection of air using the syringe prior to aspirating the contents of the vial will ensure an easier aspiration of vial contents into the syringe. If all contents are not withdrawn, introduce an additional volume of air and repeat the aspiration process. It is possible to add an additional amount of non-ionic contrast or NaCl 0.9% aqueous solution into the syringe in order to get a higher dispersion of microspheres.

Note: HepaSpheres Microspheres reconstituted as described above can be used in the presence of chemotherapeutic agents such as cisplatin, epirubicin, doxorubicin HCl, fluorouracil, irinotecan and mitomycin after hydration. However for drug delivery, HepaSpheres Microspheres are only indicated for use with doxorubicin HCl (see below Option 2).

• If microspheres were reconstituted using 100% NaCl 0.9%, non-ionic contrast medium must be added to the syringe containing the HepaSpheres Microspheres for visualization under fluoroscopy. If non-ionic contrast medium was used to reconstitute the microspheres, additional non-ionic contrast medium may be added.

OPTION 2: PREPARATION FOR EMBOLIZATION LOADED WITH DOXORUBICIN HCL

WARNING: Liposomal formulations of doxorubicin HCl are not suitable for loading into HepaSpheres Microspheres.

As a general guideline the loading of lyophilized doxorubicin HCl solubilized in NaCl 0.9% solution into HepaSpheres Microspheres will take one hour. The HepaSpheres Microspheres should not be used before they are fully hydrated and expanded. Loading kinetics of pre-solubilized doxorubicin HCl may vary, depending on the concentration and pH of the solution.

• Choose the appropriate dose of doxorubicin HCl to load into the HepaSpheres Microspheres.

Note: A maximum dose of doxorubicin HCl 75mg can be loaded into each vial of HepaSpheres Microspheres. Solubilize the desired dose of lyophilized doxorubicin HCl in 20ml of NaCl 0.9% solution for injection. NEVER USE PURE WATER

Note: Maximum recommended concentration of doxorubicin HCl is 5mg/ml. Concentrations of doxorubicin HCl above 5mg/ml substantially increase the solution viscosity and make it difficult to handle with HepaSpheres Microspheres.

- Aspirate the 20ml of doxorubicin HCl solution into two separate 30ml syringes. Each 30ml syringe should contain 10ml of doxorubicin HCl solution.
- Connect one of the 30ml syringes containing 10ml of the doxorubicin HCl solution to a needle of 20 gauge diameter or larger.
- To ensure proper reconstitution of the HepaSpheres Microspheres, grasp the HepaSpheres Microspheres vial horizontally in your fingertips and roll the vial several times. This will transfer the dry contents of the vial to the sidewall.

Note: Pull back only the flip-top cap; do not remove the crimp ring or the stopper from the vial. • Carefully insert the needle of one of the 30ml syringes containing 10ml of doxorubicin HCl solution through the stopper of the vial. Continue rolling the vial in your fingertips and inject the full 10ml of doxorubicin HCl solution into the vial.

• Place the HepaSpheres Microspheres vial vertically. Carefully remove the syringe with the needle attached, and allow the vial to stand for 10 minutes in order to completely hydrate the spheres.

• During the 10 minutes hydration period, shake the HepaSpheres Microspheres vial several times back and forth so that the liquid contacts the grey stopper. Repeat this process every 2-3 minutes to ensure a homogenous reconstitution of the HepaSpheres Microspheres.

Note: The vial is hermetically closed. Proper aspiration and/or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used for easier injection of reconstitution media into the vial. If aspiration of air from the vial is performed prior to reconstitution, exercise caution not to remove the spheres from the vial.

- After the 10 minutes hydration period, attach a 20 gauge or larger needle to the second 30ml syringe containing the remaining 10ml of doxorubicin HCl solution and insert into the HepaSpheres Microspheres vial. Aspirate the contents of the HepaSpheres Microspheres vial into the 30ml syringe containing the remaining 10 ml of doxorubicin HCl solution. Rotate the vial to a vertical position with the bottom of the vial facing upward. Pull the needle back so that it is submerged in the liquid but not occluded by the stopper. Gently aspirate the entire contents of the vial into the syringe.
- Prior to removing the needle from the HepaSpheres Microspheres vial, while holding the syringe vertically, gently pull the plunger of the syringe down, removing any solution that may be in the hub of the needle.

• Replace the needle with a syringe cap and invert the syringe back and forth to disperse the contents within the syringe. Wait a minimum of 60 minutes to allow the HepaSpheres Microspheres to expand fully and load the doxorubicin HCl. During the 60 minutes, the syringe should be inverted every 10 – 15 minutes in order to optimize the drug distribution into the spheres.

- After 60 minutes, let the syringe stand for the spheres to settle down and purge all supernatant and discard it following facility approved standards.
- Add a minimum of 20ml of non-ionic contrast medium to the 30ml syringe containing the doxorubicin HCl loaded HepaSpheres Microspheres, however larger volume of solution can provide better control during embolization. Gently invert the syringe 2 or 3 times and wait 5 min until solution homogeneity is reached.
- Before any injection, check the spheres are in suspension, if not invert the syringe back and forth to disperse contents within the syringe.

DELIVERY INSTRUCTIONS:

- Carefully evaluate the vascular network associated with the target lesion utilizing high resolution imaging.
- Note:** It is important to determine if any arteriovenous shunts are present before beginning embolization.
- Using standard techniques, position the delivery catheter within the target vessel and the catheter tip as close as possible to the embolization target.
- Use an injection syringe no larger than 3ml for the delivery of doxorubicin loaded HepaSpheres Microspheres. Use of a 1ml injection syringe is recommended.
- Aspirate 1ml of the HepaSpheres Microspheres mixture into the injection syringe.
- Two methods for embolic aliquot sequestering for injection may be used:

Option 1: Connect a 3 way-stopcock to the 30ml syringe containing the doxorubicin loaded HepaSpheres Microspheres to the infusion micro catheter and use a 1ml syringe for injection through the open port of the 3 way-stopcock.

Option 2: Serial aliquots of the doxorubicin loaded HepaSpheres Microspheres can be drawn from the 30ml syringe into a 1ml injection syringe through a 3 way-stop cock that is not attached to the infusion catheter. The 1ml syringe containing each aliquot can be attached independently to the infusion microcatheter and injected.

- Invert the 30ml syringe back and forth to maintain the homogenous suspension of the HepaSpheres Microspheres mixture.
- Under continuous fluoroscopic guidance, inject the aliquot of doxorubicin loaded HepaSpheres Microspheres in a slow, non forceful, pulsatile manner over a time period of approximately 1 minute per ml of microspheres solution. Always inject under free-flow conditions and monitor for reflux.

Note: Reflux of embolic spheres can induce immediate ischemia of untargeted tissues and vessels.

- When stasis in the feeding pedicle occurs while delivering the doxorubicin HCl loaded HepaSpheres Microspheres, wait a minimum of 5 minutes then perform a selective angiogram after the full 5 minutes wait to verify the cessation of antegrade flow.
- If cessation of antegrade flow has not occurred, continue infusion under fluoroscopic guidance until the desired devascularization is obtained.
- After the HepaSpheres Microsphere infusion is completed, remove the catheter while maintaining gentle aspiration to avoid dislodging any residual HepaSpheres Microspheres that may still be in the catheter lumen. Discard the catheter after removal and do not reuse.
- Discard any open vial or unused HepaSpheres Microspheres.

CAUTION:

In the event that the catheter becomes obstructed or significant infusion resistance is encountered during injection, do not attempt to flush the catheter with excessive pressure because reflux of embolic material may occur resulting in untargeted embolization. Remove the catheter while applying gentle aspiration and discard.

CONSERVATION AND STORAGE:

HepaSpheres Microspheres must be stored in a dry, dark place in their original vials and packaging. Use by the date indicated on the labels of the outer box and pouch. When the procedure of reconstitution is completed, store the solution of HepaSpheres Microspheres in 2 to 8°C conditions and use within 24 hours. IF not used immediately. Do not store HepaSpheres Microspheres after contrast medium has been added.

| Size of dry products (µm) | Colour code (label borders) | Quantity of microspheres (mg) | Reference |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 30-60 | Orange | 25 50 | V 225 HS V 250 HS |
| 50-100 | Yellow | 25 50 | V 325 HS V 350 HS |
| 100-150 | Blue | 25 50 | V 525 HS V 550 HS |
| 150-200 | Red | 25 50 | V 725 HS V 750 HS |

INFORMATION ON PACKAGING:

| | |
|---|--|
|  | Designation |
|  | Manufacturer: Name & Address |
|  | Use by date: year-month |
|  | Batch code |
|  | Catalogue number |
|  | Do not resterilize |
|  | Do not use if package is damaged |
|  | Keep away from sunlight |
|  | Keep dry |
|  | Do not re-use |
|  | Caution - Refer to Instructions For Use |
|  | Non-pyrogenic |
|  | Sterilized using irradiation |
|  | EC mark logo - Notified body identification : 0459 |
|  | Size of dry microspheres / Size of hydrated microspheres |

All serious or life threatening adverse events or deaths associated with use of HepaSpheres Microspheres should be reported to the device manufacturer.



Biosphere Medical, S.A.

Parc des Nations - Paris Nord 2
383 rue de la Belle Etoile
95700 Roissy en France
France
Tel: +33 (0) 1 48 17 25 25
Fax: +33 (0) 1 49 38 02 68

UTILISATION PRÉVUE :

Les microsphères HepaSphereTM non chargées en doxorubicine.HCl (seules) sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation de vaisseaux sanguins à des fins thérapeutiques ou pré-opératoires dans les interventions suivantes :

- Embolisation du carcinome hépatocellulaire;
- Embolisation de métastases au foie.

Les microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine.HCl sont indiquées pour une utilisation dans l'embolisation des vaisseaux sanguins à des fins thérapeutiques ou pré-opératoires dans :
Embolisation du carcinome hépatocellulaire non résecable.

DESCRIPTION :

Les microsphères HepaSphere appartiennent à une classe d'agents emboliques basés sur des technologies brevetées. Elles sont conçues pour une embolisation contrôlée et ciblée. Les microsphères HepaSphere peuvent être chargées en doxorubicine.HCl et sont capables de libérer le médicament localement dans la zone d'embolisation. Les microsphères HepaSphere sont biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, expansibles et déformables. Les microsphères HepaSphere gonflent quand elles sont mises en contact avec des solutions aqueuses. Elles sont offertes dans différentes tailles.

| Sec (µm) |
|-----------------|
| 30-60 |
| 50- 100 |
| 100- 150 |
| 150-200 |

CONDITIONNEMENT DU DISPOSITIF :

Les microsphères HepaSphere sont conditionnées dans un flacon en copolymères d'oléfine cyclique (COC) de 10 ml stérile, muni d'une capsule sertie et placé dans un sachet scellé. Contenu : 25 ou 50 mg de microsphères HepaSphere déshydratées par flacon, à reconstituer avant utilisation.

CONTRE-INDICATIONS :

- Patients intolérants aux procédures d’obstruction vasculaire;
- Anatomie vasculaire ou flux sanguin empêchant le placement correct du cathéter ou l’injection correcte des emboles;
- Présence ou suspicion de vasospasme;
- Présence ou début probable d’une hémorragie;
- Présence d’une maladie athéromateuse grave;
- Artères nourricières trop petites pour accepter les microsphères HepaSphere choisies;
- Présence de voies vasculaires collatérales susceptibles de menacer des territoires sains durant l'embolisation;
- Shunts artério-veineux à haut débit ou fistules dont le diamètre est supérieur à la granulométrie choisie des microsphères HepaSphere;
- Résistances vasculaires en aval des artères nourricières empêchant le passage des microsphères HepaSphere dans la lésion;
- Présence d'artères alimentant la lésion de taille insuffisante pour accepter les microsphères HepaSphere;
- Utilisation dans le système vasculaire pulmonaire, coronaire et intracrânébral;
- Sensibilité connue au polyvinylalcool-acrylate de sodium.

AVERTISSEMENTS :

- La taille des microsphères HepaSphere doit être choisie en fonction de l'aspect angiographique artério-veineux. Les microsphères HepaSphere doivent avoir une taille qui empêche le passage d’une artère à une veine.
- Certains microsphères HepaSphere peuvent être d’une taille supérieure à l’intervalle, et le médecin doit donc sélectionner avec soin les microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux ciblés au niveau souhaité de l’occlusion du système vasculaire et après examen de l’angiographie artériovéineuse.
- Du fait des complications importantes liées à une mauvaise embolisation, une prudence extrême doit être appliquée pour toute intervention impliquant une circulation extracrânienne englobant la tête et le cou, et le médecin doit sérieusement peser les bienfaits potentiels du recours à l'embolisation par rapport aux risques et aux complications potentiels de la procédure. Ces complications peuvent comprendre la cécité, une perte auditive, la perte de l'odorat, la paralysie et la mort. L'innocuité et l'efficacité de ce dispositif n'ont pas été établies pour une utilisation concernant la circulation extracrânienne englobant la tête et le cou ou toute autre partie du corps autre que le foie; de ce fait, n'ont pas été approuvé par Santé Canada.
- Le patient peut développer de graves lésions cutanées inhérentes à l’irradiation du fait de longues périodes d'exposition à l'angiographie, de la forte corpulence du patient, d'incidences obliques, de séries répétées d'enregistrement d'images ou de radiographies multiples. Se reporter au protocole clinique de l'établissement pour s'assurer que la dose d'irradiation correcte est utilisée pour chaque type de procédure réalisée.
- Il est possible que l'apparition de lésions par irradiation chez le patient ne soit pas immédiate. Les patients doivent être informés des effets potentiels des rayons, de ce qu'il faut rechercher et de la personne avec qui communiquer en cas d'apparition de symptômes.
- Les microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être reconstituées avec de l'eau stérile pour préparation injectable. La reconstitution avec l'eau stérile entraine un gonflement excessif rendant l'injection des microsphères HepaSphere très difficile, voire impossible.
- Ne pas reconstituer les microsphères HepaSphere avec du Lipiodol/Ethiodol.
- Porter une attention particulière aux signes d'embolisation mal ciblée. Durant l'injection, surveiller attentivement les signes vitaux du patient tels que la SAO2 (par exemple, l'hypoxie, les changements du SNC). Envisager d'arrêter la procédure, de rechercher la présence éventuelle d'un shunt ou de s'orienter vers une taille de microsphères supérieure si des signes de mauvais ciblage se produisent ou si des symptômes apparaissent chez le patient.
- Envisager d'utiliser une taille de microsphères supérieure si l'angiographie ne démontre pas rapidement une embolisation évidente pendant l'injection des microsphères.
- Se référer à la monographie du produit pour les indications d'utilisation de la doxorubicine. HCl approuvées par Santé Canada. Les renseignements ci-inclus sont spécifiques à l'utilisation des microsphères HepaSphere avec ou sans doxorubicine.HCl.

Avertissements au sujet de l'utilisation de petites microsphères :

- Une attention toute particulière doit être portée lorsque les emboles ont un diamètre inférieur à la capacité de résolution de l'équipement d'imagerie. La présence d'anastomoses artério-veineuses, de vaisseaux ramifiés conduisant hors de la zone cible ou de vaisseaux émergents non évidents peut conduire à une embolisation mal ciblée et à des complications graves.
- Des microsphères de moins de 100 microns effectueront généralement une migration distale vers les sources anastomotiques et sont ainsi susceptibles d'emboliser un tissu distal. L'utilisation de microsphères de taille plus petite peut conduire à un risque plus élevé de lésion ischémique et les conséquences de cette lésion doivent être prises en compte avant l'embolisation. Les conséquences potentielles comprennent le gonflement, la nécrose, la paralysie, un abcès et/ou un syndrome post-embolisation plus fort.
- Un gonflement post-embolisation peut conduire à une ischémie du tissu adjacent à la zone cible. Il faut prendre soin d'éviter l'ischémie d'un tissu intolérant, non ciblé tel que le tissu nerveux.

PRÉCAUTIONS :

Les microsphères HepaSphere ne doivent être utilisées que par des médecins formés aux procé-dures d'embolisation vasculaire. La taille et la quantité de microsphères doivent être soigneusement choisies selon la lésion à traiter et la présence éventuelle de shunts. Seul le médecin peut décider du moment le plus approprié pour interrompre l'injection des microsphères HepaSphere.

Ne pas utiliser si le flacon, le bouchon ou le sachet paraissent endommagés.

Pour un usage unique – Contenu fourni stérile – Ne jamais réutiliser, retraiter ou restériliser le contenu d'un flacon qui a été ouvert. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation peuvent compromettre l'intégrité structurale du dispositif et/ou provoquer une défaillance de celui-ci, ce qui à son tour peut entrainer une lésion, une maladie ou le décès du patient. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisa-tion risquent également de générer une contamination du dispositif et/ou causer une infection ou infection croisée chez le patient, y compris notamment la transmission de maladie(s) infectieuse(s) d'un patient à l'autre. La contamination du dispositif peut entrainer une lésion, une maladie ou le décès du patient. Toutes les procédures doivent être réalisées selon la technique aseptique acceptée.

Les microsphères HepaSphere NE DOIVENT PAS être utilisées dans leur état sec d'origine. Elles doivent être reconstituées avant l'emploi. Les microsphères HepaSphere gonflent dans une solution aqueuse. L'ampleur du gonflement dépend de la concentration ionique de la solution. Les microsphères gonflent d'environ quatre fois leur diamètre sec initial dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et les produits de contraste non ioniques. L'ampleur du gonflement quand elles sont chargées en doxoru-bicine.HCl dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. La doxorubicine. HCl lyophilisée doit être reconstituée dans une solution de NaCl à 0,9 %. Les microsphères HepaSphere subissent une légère diminution de taille d'assurer 20 % quand elles sont chargées en doxorubicine.HCl par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % pure. Les microsphères HepaSphere sont compressibles et peuvent être injectées facilement à travers des microcathéters. Cependant, l'injection des microsphères HepaSphere avant leur expansion complète peut les empêcher d'atteindre la cible à emboliser et provoquer l'embolisation d'une zone tissulaire plus étendue.
Remarque : La concentration maximale recommandée de doxorubicine.HCl est de 5 mg/ml. Une concentration de doxorubicine.HCl supérieure à 5 mg/ml augmente considérablement la viscosité de la solution et rend la manipulation des microsphères HepaSphere difficile.

Les patients présentant une allergie connue aux produits de contraste non ioniques peuvent néces-siter une administration de corticostéroïdes avant l'embolisation.

Des examens ou des précautions supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires pour les soins périopératoires pour les patients atteints des affections suivantes :

- Diathèse hémorragique ou état d'hypercoagulabilité;
- Immunodépression.

COMPLICATIONS POTENTIELLES :

L'embolisation vasculaire est une procédure à haut risque. Des complications peuvent survenir à tout moment pendant ou après l'intervention et peuvent comprendre entre autres :

- Une paralysie résultant d'une embolisation non ciblée ou d'une lésion ischémique par œdème des tissus voisins;
- Un reflux indésirable ou le passage des microsphères HepaSphere dans les artères saines voisines de la lésion visée ou après traversée de la lésion, dans d'autres artères ou lits artériels, tels que la carotide interne ou la circulation pulmonaire ou coronaire;
- Une embolie pulmonaire par shunt artério-veineux;
- Une ischémie à un endroit non souhaité, y compris un accident vasculaire cérébral ischémique, un infarctus ischémique (y compris un infarctus du myocarde) ou une nécrose tissulaire;
- Une occlusion de lit capillaire et une lésion tissulaire;
- Un vasospasme;
- Une reperméabilisation;
- La cécité, une perte auditive ou la perte de l'odorat;
- Des réactions à un corps étranger nécessitant des soins médicaux;
- Une infection nécessitant des soins médicaux;
- Des complications associées au cathétérisme (par exemple, hématome au point de ponction, formation d'un caillot à l'extrémité du cathéter et déplacement secondaire ou lésions nerveuses et/ou vasculaires pouvant entrainer des troubles au niveau des membres inférieurs);
- Une réaction allergique aux médicaments (par exemple, les analgésiques);
- Une réaction allergique aux produits de contraste non ioniques ou aux emboles;
- La rupture d'un vaisseau ou de la lésion et une hémorragie;
- La mort;
- La section Avertissements contient des renseignements supplémentaires.

COMPORTEMENT DE GONFLEMENT :

Les microsphères HepaSphere gonflent durant la reconstitution avec une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et les produits de contraste non ioniques. Quand elles sont hydratées dans 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou d'un produit de contraste non ionique, ou 50 % de produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, les microsphères HepaSphere gonflent d'environ 4 fois leur diamètre sec original en environ 10 minutes. Par exemple, les microsphères Hepa-Sphere dont le diamètre est d'environ 50-100 microns dans leur état sec gonfleront jusqu'à environ 200-400 microns durant la reconstitution telle que recommandée ci-dessous. Du fait de la variabilité inhérente du processus de gonflement, quelques microsphères HepaSphere se trouveront légèrement en dehors de cet intervalle après la reconstitution, de sorte que le médecin doit s'assurer de choisir soigneusement la taille des microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré d'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse.
Remarque : Pour gonfler correctement les microsphères HepaSphere doivent être exposées à un volume minimal de solution de 10 ml.
L'ampleur du gonflement, quand il y a chargement en doxorubicine.HCl, dépend de la quantité de médicament avec laquelle le produit est chargé. Les microsphères HepaSphere subissent une légère diminution de taille d'environ 20 % quand elles sont chargées en doxorubicine.HCl par rapport à leur taille dans une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % pure.

COMPATIBILITÉ AVEC LE CATHÉTER :

Les microsphères HepaSphere peuvent être injectées avec des microcathéters ayant les spécifica-tions suivantes :

| Sec (µm) | Gamme de taille reconstituée approximative (µm) | Diamètre interne du cathéter (pouces) |
|-----------------|---|---------------------------------------|
| 30-60 | 120-240 | ≥ 0.021 |
| 50- 100 | 200-400 | ≥ 0.021 |
| 100- 150 | 400-600 | ≥ 0.024 |
| 150-200 | 600-800 | ≥ 0.027 |

INSTRUMENTS :

- Les microsphères HepaSphere doivent être reconstituées avec 100 % d'une solution de NaCl à 0,9 % ou d'un produit de contraste non ionique, ou avec 50 % de produit de contraste non ionique et 50 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 %, si elle sont utilisées sans administration de doxorubicine. HCl, ou chargée avec une solution de doxorubicine.HCl avant le positionnement du cathéter.
- Choisir soigneusement la taille des microsphères HepaSphere en fonction de la taille des vaisseaux au niveau désiré de l'occlusion dans le système vasculaire et en fonction de la nature de la solution aqueuse. Voir la description « COMPORTEMENT DE GONFLEMENT ».
- Des microsphères HepaSphere peuvent se trouver à l'extérieur du flacon. Par conséquent, le flacon doit être manipulé de manière aseptique à l'écart du champ stérile principal.
- S'assurer de la compatibilité des microsphères HepaSphere avec le diamètre du cathéter à utiliser. Voir le tableau ci-dessus.
- Inspecter l'emballage pour confirmer son intégrité. Retirer le flacon du sachet. La surface externe du flacon est stérile.

LES MICROSPHÈRES HEPASPHERE PEUVENT ETRE UTILISEES AVEC OU SANS CHARGEMENT EN DOXORUBICINE.HCl.

OPTION 1 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION SANS DOXORUBICINE.HCl (SEULES)

Le temps de reconstitution approximatif quand elles sont utilisées sans chargement en doxorubicine. HCl est de 10 minutes.

- Remplir une seringue de 10 ml avec 100 % d'une solution aqueuse de NaCl à 0,9 % ou d'un produit de contraste non ionique (ou 50 % de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % et 50 % de produit de contraste). Fixer une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20G de diamètre à la seringue.
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des microsphères HepaSphere, tenir le flacon horizontale-ment du bout des doigts et faire rouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.
- Remarque : Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sertie ni le bouchon.
- Introduire soigneusement l'aiguille de la seringue à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter le volume total (**10 ml**) de solution de reconstitution dans le flacon, puis positionner le flacon à la verticale et retirer soigneusement l'ensemble seringue/aiguille.

Remarque : Le flacon est hermétiquement fermé. Des techniques d'aspiration et/ou de décompres-sion appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour faciliter l'injection de la solution de reconstitution dans le flacon. Si l'aspiration de l'air du flacon est réalisée avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.

- Pour s'assurer d'une reconstitution homogène des microsphères HepaSphere, renverser doucement le flacon par va-et-vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon de 5 à 10 fois. Remarque : Une agitation vigoureuse peut provoquer l'apparition de microbulles, qui peuvent entrainer l'agrégation des microsphères.
- Attendre un minimum de **10 minutes** pour permettre aux microsphères HepaSphere de se recon-stituer et de gonfler complètement.
- Utiliser une seringue de 30 ml et une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20G pour aspirer le contenu du flacon. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Tirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer douce-ment le contenu total du flacon dans la seringue.

Remarque : Si de l'air a été précédemment aspiré du flacon, une injection douce d'air à l'aide de la seringue avant l'aspiration du contenu du flacon facilitera l'aspiration du contenu du flacon dans la seringue. Si le contenu n'est pas prélevé en entier, introduire un volume supplémentaire d'air et répéter le processus d'aspiration. Il est possible d'ajouter une quantité supplémentaire de produit de contraste non ionique ou de solution aqueuse de NaCl à 0,9 % dans la seringue pour obtenir une dispersion plus importante des microsphères.

Remarque : Les microsphères HepaSphere reconstituées comme décrit ci-dessus peuvent être utilisées en présence d'agents chimiothérapeutiques tels que le cisplatine, l'épirubicine, la doxorubicine.HCl, le fluorouracile, l'irinotécán et la mitomycine après hydratation. Cependant, pour l'administration de médicaments, les microsphères HepaSphere ne sont indiquées que pour une utilisation avec la doxoru-bicine.HCl (voir l'option 2 ci-dessous).

- Si les microsphères ont été reconstituées à l'aide d'une solution aqueuse de 100 % de NaCl à 0,9 %, un produit de contraste non ionique doit être ajouté dans la seringue contenant les microsphères HepaSphere pour permettre la visualisation angiographique. Si un produit de contraste non ionique a été utilisé pour reconstituer les microsphères, il est possible de rajouter du produit de contraste non ionique.

OPTION 2 : PREPARATION POUR UNE EMBOLISATION CHARGÉE EN DOXORUBICINE.HCl
AVERTISSEMENT : Les formulations liposomiques de doxorubicine.HCl ne sont pas adaptées au chargement dans les microsphères HepaSphere.

À titre d'indication, le chargement de la doxorubicine.HCl lyophilisée, solubilisée dans une solution de NaCl à 0,9 %, dans des microsphères HepaSphere prendra une heure. Les microsphères HepaSphere ne doivent pas être utilisées avant d'être complètement hydratées et gonflées. La cinétique de chargement de la doxorubicine.HCl pré-solubilisée peut varier selon la concentration et le pH de la solution.

- Choisir la dose appropriée de doxorubicine.HCl à charger dans les microsphères HepaSphere.

Remarque : Une dose maximale de 75 mg de doxorubicine.HCl peut être chargée dans chaque flacon de microsphères HepaSphere. Solubiliser la dose souhaitée de doxorubicine.HCl dans 20 ml de solution de NaCl à 0,9 % pour injection. NE JAMAIS UTILISER D'EAU PURE.

- Remarque :** La concentration maximale recommandée de doxorubicine.HCl est de 5 mg/ml. Une concentration de doxorubicine.HCl supérieure à 5 mg/ml augmente considérablement la viscosité de la solution et rend la manipulation des microsphères HepaSphere difficile.
- Aspirer les 20 ml de solution de doxorubicine.HCl dans deux seringues de 30 ml distinctes. Chaque seringue de 30 ml doit contenir 10 ml de solution de doxorubicine.HCl.
- Fixer une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20G de diamètre à une des seringues de 30 ml contenant 10 ml de la solution de doxorubicine.HCl .
- Pour s'assurer de la reconstitution correcte des microsphères HepaSphere, tenir le flacon horizontalement du bout des doigts et faire rouler le flacon plusieurs fois. Cela fera déposer le contenu sec du flacon contre la paroi.

- Remarque :** Soulever uniquement la capsule du flacon, sans retirer la bague métallique sertie ni le bouchon.
- Introduire soigneusement l'aiguille d'une des seringues de 30 ml contenant 10 ml de solution de doxorubicine.HCl à travers le bouchon du flacon. Continuer à faire rouler le flacon du bout des doigts et injecter le volume complet de 10 ml de solution de doxorubicine.HCl dans le flacon.
- Positionner le flacon de microsphères HepaSphere à la verticale. Retirer soigneusement l'ensemble seringue/aiguille et laisser le flacon reposer durant 10 minutes pour hydrater complètement les microsphères.
- Durant la période de 10 minutes d'hydratation, secouer doucement le flacon de microsphères HepaSphere plusieurs fois par va-et-vient de sorte que le liquide entre en contact avec le bouchon gris. Répéter le processus toutes les 2 à 3 minutes pour assurer une reconstitution homogène des microsphères HepaSphere.

- Remarque :** Le flacon est hermétiquement fermé. Des techniques d'aspiration et/ou de décompression appropriées, telles qu'approuvées par l'établissement de santé, peuvent être utilisées pour faciliter l'injection de la solution de reconstitution dans le flacon. Si l'aspiration de l'air du flacon est réalisée avant la reconstitution, veiller à ne pas faire sortir les microsphères du flacon.
- Après la période de 10 minutes d'hydratation, fixer une aiguille de calibre égal ou supérieur à 20G à la seconde seringue de 30 ml contenant les 10 ml restants de la solution de doxorubicine.HCl et l'insérer dans le flacon des microsphères HepaSphere. Aspirer le contenu du flacon de microsphères HepaSphere dans la seringue de 30 ml contenant les 10 ml restants de la solution de doxorubicine.HCl. Positionner le flacon à la verticale, le fond du flacon vers le haut. Tirer l'aiguille vers l'arrière de sorte qu'elle soit submergée dans le liquide mais pas obturée par le bouchon. Aspirer doucement le contenu total du flacon dans la seringue.
- Avant de retirer l'aiguille du flacon des microsphères HepaSphere, maintenir la seringue à la verticale et pousser doucement le piston de la seringue vers le bas, pour faire sortir la solution qui peut se trouver dans le corps de l'aiguille.
- Remplacer l'aiguille par un bouchon de seringue et renverser doucement la seringue par va-et-vient pour disperser le contenu dans la seringue. Attendre un minimum de 60 minutes pour permettre aux microsphères HepaSphere de gonfler complètement et se charger en doxorubicine.HCl. Pendant ces 60 minutes, la seringue doit être renversée toutes les 10 à 15 minutes afin d'optimiser la répartition du produit dans les sphères.
- Après 60 minutes, laisser la seringue reposer pour permettre aux microsphères de sédimenter puis retirer tout le surnageant et le jeter selon les procédures en vigueur dans l'établissement.
- Ajouter au moins 20 ml de produit de contraste non ionique dans la seringue de 30 ml contenant les microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine.HCl; néanmoins, un volume supérieur de solution peut permettre de mieux contrôler l'embolisation. Renverser doucement la seringue 2 ou 3 fois et attendre 5 minutes jusqu'à ce que la solution devienne homogène.
- Avant une injection, vérifier que les sphères sont en suspension. Si tel n'est pas le cas, renverser la seringue par va-et-vient pour disperser le contenu dans la seringue.

INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION :

- Évaluer soigneusement le réseau vasculaire associé à la lésion ciblée en utilisant l'imagerie haute résolution.

Remarque : Il est important de déterminer si des shunts artério-veineux sont présents avant de commencer l'embolisation.

- En utilisant les techniques standard, positionner le cathéter d'administration dans le vaisseau ciblé et l'extrémité du cathéter aussi proche que possible de la cible d'embolisation.
- Utiliser une seringue d'injection de 3 ml au plus pour l'administration des microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine. L'utilisation d'une seringue d'injection de 1 ml est recommandée.
- Aspirer 1 ml de mélange de microsphères HepaSphere dans la seringue d'injection.
- Deux méthodes peuvent être utilisées pour prélever une aliquote d'embole pour l'injection :
 - Option 1 :** Fixer un robinet d'arrêt à trois voies à la seringue de 30 ml contenant les microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine au microcathéter de perfusion et utiliser une seringue de 1 ml pour une injection à travers la voie ouverte du robinet d'arrêt à 3 voies.
 - Option 2 :** Une série d'aliquotes des microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine peut être retirée de la seringue de 30 ml vers une seringue d'injection de 1 ml à travers un robinet d'arrêt à trois voies qui n'est pas fixé au cathéter de perfusion. La seringue de 1 ml contenant chaque aliquote peut être fixée indépendamment au microcathéter de perfusion et injectée.

- Renverser la seringue de 30 ml par va-et-vient pour maintenir la suspension homogène du mélange de microsphères HepaSphere.
- Sous un contrôle angiographique continu, injecter l'aliquote de microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine de manière lente, pulsatile, sans forcer, à une vitesse d'environ 1 ml de solution de microsphères par minute. Toujours injecter dans des conditions d'écoulement libre et contrôler le reflux.
- Remarque :** Le reflux des microsphères peut induire une ischémie immédiate de tissus et de vaisseaux non ciblés.
- Quand une stase se produit dans le pédicule nourricier au cours de l'administration des microsphères HepaSphere chargées en doxorubicine.HCl, attendre un minimum de 5 minutes puis réaliser un angiogramme sélectif pour vérifier l'interruption du flux antérograde.
- Si l'interruption du flux antérograde ne s'est pas produite, continuer l'injection sous contrôle angiographique jusqu'à ce que la dévascularisation souhaitée soit obtenue.
- Dès que l'injection des microsphères HepaSphere est terminée, retirer le cathéter en maintenant une aspiration douce pour éviter de détacher des microsphères HepaSphere résiduelles susceptibles de se trouver dans la lumière du cathéter. Jeter le cathéter après son retrait et ne pas réutiliser.
- Jeter tout flacon ouvert ou toutes microsphères HepaSphere non utilisées.

MISE EN GARDE :

Si le cathéter s'obstrue ou que l'on rencontre une résistance importante lors de l'injection, ne pas essayer de rincer le cathéter en exerçant une pression excessive car un reflux des emboles peut se produire, conduisant à une embolisation non ciblée. Enlever le cathéter tout en appliquant une aspira-tion modérée et jeter.

CONSERVATION ET ENTREPOSAGE :

Les microsphères HepaSphere doivent être entreposées dans un endroit sec, à l'abri de la lumière dans leurs conditionnements d'origine. Utiliser avant la date limite indiquée sur les étiquettes situées à l'extérieur de la boîte et du sachet.

Quand la procédure de reconstitution est terminée, conserver la solution de microsphères HepaSphere entre 2 et 8 °C et utiliser dans les 24 heures. Si elle n'est pas utilisée immédiatement. Ne pas entreposer les microsphères HepaSphere après l'ajout du produit de contraste.

| Taille des produits secs (µm) | Code couleur (liseré de l'étiquette) | Quantité de microsphères (mg) | Référence |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 30-60 | Orange | 25 | V 225 HS |
| | | 50 | V 250 HS |
| 50- 100 | Jaune | 25 | V 325 HS |
| | | 50 | V 350 HS |
| 100- 150 | Bleu | 25 | V 525 HS |
| | | 50 | V 550 HS |
| 150-200 | Rouge | 25 | V 725 HS |
| | | 50 | V 750 HS |

RENSEIGNEMENTS SUR LE CONDITIONNEMENT :

| | |
|---|--|
| Symbole | Désignation |
|  | Fabricant : nom et adresse |
|  | Date limite d'utilisation : année-mois |
|  | Numéro de lot |
|  | Référence catalogue |
|  | Ne pas restériliser |
|  | Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé |
|  | Tenir à l'abri de la lumière du soleil |
|  | Tenir au sec |
|  | Ne pas réutiliser |
|  | Attention – consulter les instructions d'utilisation |
|  | Apyrogène |
|  | Stérilisé par irradiation |
|  | Logo CE - Organisme certificateur : 0459 |
|  | Taille des microsphères sèches/Taille des microsphères hydratées |

Tous les événements indésirables graves, menaçant la vie ou entraînant la mort liés à l'utilisation des microsphères HepaSphere doivent être signalés au fabricant du dispositif.



Biosphere Medical, S.A.

Parc des Nations - Paris Nord 2
383 rue de la Belle Etoile
95700 Roissy en France
France
Tel: +33 (0) 1 48 17 25 25
Fax: +33 (0) 1 49 38 02 68