

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hevascol 480 mg I/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ethyljodidovaný olej v množství odpovídajícím 480 mg jodu.

Tento přípravek neobsahuje žádnou pomocnou látku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: světle žlutá až jantarově zbarvená čirá olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

V diagnostické radiologii:

- Zobrazení lymfatických cév a uzlin (lymfangiadenografie) a píštělí (fistulografie) pro diagnostické účely
- Hysterosalpingografie u žen podstupujících vyšetření pro infertilitu

V intervenční radiologii:

- Zobrazení, lokalizace a vektorizace během transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu v intermediárním stavu u dospělých pacientů

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

V diagnostické radiologii:

Lymphangiadenografie

Injekce přípravku Hevascol do periferní lymfatické cévy umožňuje zobrazení lymfatického systému až po ductus thoracicus. Injekci přípravku Hevascol může předcházet injekce vhodného sterilního barvicího roztoku k lokalizaci lymfatických kolektorů. Obvyklým místem pro podání je hřbet nohy, eventuálně ruky, v místě 1. a 3. nebo 4. interdigitální řasy. Nabarvené cévy se vypreparují za místního znecitlivění a punktuji speciální kanylou, Hevascol je nutno injektovat nemocnému ležícímu na zádech. Pro pozvolnou aplikaci je nutná infúzní pumpa. Rychlost infuze nemá překročit 0,1 ml za minutu a musí být přizpůsobena transportní kapacitě lymfatického systému. Objeví-li se bolesti v místě podání, je třeba rychlost injekce snížit. Průtok kontrastního přípravku je třeba kontrolovat rentgenologicky, aby bylo možno včas rozpoznat extravazáty, nebo chybné punkce. Infuze

se má ukončit, když je dosaženo úrovně pátého bederního obratle. Snímky po skončení infuze (fáze plnění: lymfangiogram) a následující den (fáze strádání: lymfadenogram) informují o morfologických změnách na zobrazených lymfatických cévách a lymfatických uzlinách.

Doporučené dávkování

K zobrazení tříselných, ilických a paraaortálních lymfatických uzlin se u dospělých podává obecně nejvýše 4 - 7 ml přípravku Hevascol pro jednu končetinu. Pokud jsou lymfatické uzliny zřetelně zvětšené, je nutno injektovat na jednu končetinu až 10 ml. Už při celkové dávce překračující 14 ml lze na snímku hrudníku prokázat mikroembolizaci plic z oleje. Celková maximální dávka 20 ml kontrastní látky se nesmí překročit. Jestliže nefunguje strádací funkce ilických a paraaortálních uzlin (po ozařování, nebo lymfadenektomií), je třeba dávku snížit na polovinu.

Ke znázornění axilárních lymfatických uzlin ze hřbetu ruky postačuje 3 - 6 ml přípravku Hevascol.

Starší pacienti

Přípravek se musí podávat opatrně pacientům starším 65 let se základními patologickými onemocněními kardiovaskulární, dýchací nebo neurologické soustavy. Pokud je u pacientů s kardiorespiračním selháním plánována lymfografie, má být dávka upravena nebo má být samotné vyšetření zrušeno, protože část přípravku bude dočasně embolizovat do plicních kapilár.

Pediatrická populace

U dětí a pacientů s podváhou se má dávka rovněž úměrně snížit. U malých dětí ve věku 1-2 let postačuje dávka 1 ml na končetinu.

Fistulografie

Před vyšetřením je třeba stanovit, jaké množství kontrastní látky se má podat. Množství kontrastní látky se řídí předpokládanými rozměry píštěle.

V rámci jednoho vyšetření se Hevascol obvykle podává jednorázově.

Hysterosalpingografie

Injekčně aplikujte postupně vždy 2 ml přípravku Hevascol do nitroděložní dutiny pod fluoroskopickou kontrolou, dokud není stanovena průchodnost vejcovodů.

Celkový objem, který se má injekčně podat, závisí na objemu děložní dutiny a obvykle nepřekročí 15 ml.

Dávka přípravku Hevascol pro hysterosalpingografii má být co nejnižší, aby se minimalizovalo potenciální riziko tyreoidální dysfunkce.

Při hysterosalpingografii se látka aplikuje pomalou injekcí do cervikálního kanálu přes vhodný katétr nebo kanylu.

Pokud se u pacientky rozvine výrazné nepohodlí, aplikaci injekce ukončete.

Vyšetření by se mělo přednostně provádět během folikulární fáze menstruačního cyklu.

V intervenční radiologii:

Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu

Lék se podává selektivní intraarteriální katetrizací jaterní tepny. Tento výkon se má provádět na pracovišti intervenční radiologie s potřebným vybavením. Dávka přípravku Hevascol závisí na rozsahu léze, avšak obvykle by u dospělých pacientů neměla překročit celkovou dávku 15 ml.

Hevascol se může mísit s protinádorovými léky, jako je cisplatina, doxorubicin, epirubicin a mitomycin.

Pokyny a bezpečnostní opatření pro použití protinádorových léků se musí přísně dodržovat.

Návod k přípravě směsi přípravku Hevascol s protinádorovým lékem:

- Připravte dvě dostatečně velké injekční stříkačky pro celkový objem směsi. První stříkačka bude obsahovat roztok s protinádorovým lékem, druhá bude obsahovat Hevascol.
- Připojte obě stříkačky k třicestnému kohoutu.
- Pohybujte mezi oběma stříkačkami 15 až 20x dopředu a dozadu, abyste získali homogenní směs. Doporučuje se zahájit postup stlačením stříkačky s protinádorovým lékem.
- Směs se připravuje v době jejího použití a je třeba ji použít ihned po přípravě (během 3 hodin). Pokud je to během intervenčního radiologického výkonu zapotřebí, je možno směs výše popsáním postupem opětovně homogenizovat.
- Po získání dostačující směsi použijte 1 – 3 ml stříkačku k injekčnímu podání do mikrokatetru.

Tento postup lze opakovat každých 6 až 8 týdnů podle odpovědi nádoru a pacientova stavu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Hevascol u transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu nebyla u pediatrické populace stanovena.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let s onemocněním kardiovaskulárního, dýchacího nebo nervového systému je třeba přípravek podávat se zvláštní opatrností.

Snížení aplikované dávky může zabránit necílené plicní embolizaci, která může nastat v průběhu hepatální chemoembolizace.

Způsob podání

Hevascol se má podávat prostřednictvím vhodné skleněné stříkačky nebo jiných zařízení, u kterých byla provedena studie prokazující kompatibilitu s přípravkem Hevascol. Mají být dodrženy platné pokyny pro použití těchto zařízení (viz bod 6.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (estery jodizovaných mastných kyselin makového oleje)
- Hypertyreóza
- Pacienti s traumatickým poraněním, nedávným krvácením nebo hemoragií (riziko extravazace nebo embolismu)
- Bronchografie (došlo by k rychlému zaplnění bronchů a alveol)
- Aktivní tuberkulóza
- Pacienti s těžkým systémovým onemocněním

Další kontraindikace specifické pro použití při hysterosalpingografii:

- Těhotenství
- Akutní zánět pánve

Další kontraindikace specifické pro použití při transarteriální chemoembolizaci:

- Intraarteriální podání směsi přípravku Hevascol a protinádorového léku pro léčbu hepatocelulárního karcinomu může vést jak k ischemickým, tak k toxickým účinkům na žlučovody. Proto je léčba kontraindikována v oblastech jater, ve kterých jsou rozšířené žlučovody, pokud nemůže být provedena drenáž po výkonu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hevascol se nesmí podávat nitrožilně, nebo intratekálně.

Existuje riziko vzniku hypersenzitivity bez ohledu na podanou dávku.

Použití přípravku Hevascol u pacientů s primárním lymfedémem je třeba pečlivě uvážit, protože edém se může vystupňovat.

Upozornění

Lymfografie

Po lymfografii přípravkem Hevascol u většiny pacientů dojde k plicní embolizaci kvůli tomu, že část přípravku dočasně embolizuje plicní kapiláry. Klinické prokázání takové embolizace je málo časté, obvykle nastává bezprostředně, ovšem může být zpožděna o několik hodin až dnů a obvykle má přechodnou povahu. Proto je zapotřebí dávky upravit nebo vyšetření samotné zrušit, pokud jde o pacienty se zhoršenou funkcí plic, kardiopulmonálním selháním nebo preexistujícím pravostranným srdečním přetížením, zvláště to platí u starších pacientů. Aplikovaná dávka přípravku Hevascol se musí také snížit po chemoterapii nebo radioterapii, protože velikost lymfatických uzlin bude významně snížena a budou vychytávat pouze malé množství kontrastní látky. V průběhu podávání injekce se doporučuje zajistit radiologické nebo radioskopické sledování. Vznik plicní invaze může být minimalizován, pokud je intralymfatická (spíše než venózní) aplikace zajištěna radiologickým nebo radioskopickým sledováním a výkon se přeruší, jakmile bude médium viditelné v ductus thoracicus nebo když bude zaznamenána přítomnost lymfatické obstrukce.

Hypersenzitivita

Všechny jodizované kontrastní látky mohou způsobovat mírné nebo závažné hypersenzitivní reakce, které mohou ohrožovat život. Tyto hypersenzitivní reakce mají buď alergickou povahu (jsou známé jako anafylaktické reakce, pokud jsou závažné), nebo mají nealergickou povahu.

Mohou být okamžité (do 60 minut) nebo opožděné (až do 7 dnů). Anafylaktické reakce se mohou objevit okamžitě a mohou být fatální. Jsou nezávislé na dávce, mohou nastat hned po prvním podání přípravku, a často jsou nepředvídatelné.

Riziko závažné reakce znamená, že musí být ihned k dispozici vybavení pro neodkladnou resuscitaci.

Pacienti, kteří již měli reakci po předchozím podání přípravku Hevascol, nebo kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na jód, jsou vystaveni zvýšenému riziku další reakce při opětovném podání přípravku a jsou tedy považovány za rizikové pacienty.

Pacientům s pozitivní historií alergie, astmatu je nutno věnovat zvláštní pozornost.

Injekce přípravku Hevascol může zhoršit příznaky existujícího astmatu. U pacientů s nekontrolovanou léčbou astmatu musí být rozhodnutí o použití přípravku Hevascol provedeno po pečlivém zvážení přínosů a rizika.

Štítná žláza

Jodizovaná kontrastní média mohou ovlivnit funkci štítné žlázy kvůli obsahu volného jódu a mohou způsobit hypertyreózu u predisponovaných pacientů. Ohroženi jsou pacienti s latentní hypertyreózou a pacienti s funkční autonomií štítné žlázy. Otrava jódem se vyskytuje častěji u přípravku Hevascol než u organických jódových derivátů rozpustných ve vodě.

Při lymfografii je štítná žláza nasycena jódem na několik měsíců a jakékoliv vyšetření štítné žlázy je nutno provést před radiologickým vyšetřením.

Zejména u pacientů se strumou nebo s anamnézou dysthyroidismu je po podání jodované kontrastní látky riziko buď epizody hypertyreózy nebo indukce hypotyreózy. Existuje také riziko hypotyreózy u novorozenců, kteří obdrželi, nebo jejichž matce byly podány jodované kontrastní látky. Po expozici matky přípravku Hevascol (v indikaci hysterosalpingografie) byly hlášeny poruchy štítné žlázy plodu (včetně strumy plodu) (viz bod 4.6). U novorozenců a zejména u předčasně narozených dětí by měl být systematicky prováděn screening na hypotyreózu testováním TSH a fT4 7 až 10 dní a 1 měsíc po podání přípravku.

Riziková pacienta mají být po vyšetření jodovanou kontrastní látkou pečlivě sledováni jejich endokrinologem.

Funkce štítné žlázy má být po vyšetření přípravkem Hevascol pečlivě sledována kvůli detekci rozvoje hypotyreózy, a to zejména u pacientů se subklinickou hypotyreózou. Měření TSH a fT4 by měla být provedena před vyšetřením z důvodů identifikace pacientů s rizikem hypotyreózy.

Při použití při hysterosalpingografii u pacientek, u nichž se předpokládá riziko hypotyreózy, je třeba několik měsíců po vyšetření pečlivě monitorovat funkci štítné žlázy a sledovat případný rozvoj hypotyreózy. Dávka přípravku Hevascol má být co nejnižší, aby se minimalizovalo potenciální riziko tyreoidální dysfunkce.

Hysterosalpingografie

V průběhu hysterosalpingografie může dojít k intravazaci, která může mít za následek vážnou plicní nebo mozkovou embolickou komplikaci během následujících hodin po zákroku. Hysterosalpingografie s Hevascol by měla být v případě podezření nebo potvrzené intravazace okamžitě přerušena.

Pacientka by měla být pečlivě sledována z hlediska embolických komplikací ošetřujícím lékařem a následná vhodná péče je na ošetřujícím lékaři.

Transarteriální chemoembolizace

Transarteriální chemoembolizace se nedoporučuje u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou (skóre Child-Pugh ≥ 8), pokročilou poruchou funkce jater, makroskopickou invazí portální žíly, případně extrahepatálním šířením nádoru.

Intraarteriální jaterní výkon může způsobit ireverzibilní jaterní insuficienci u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, případně u pacientů, kteří se podrobují vícenásobným sezením krátce po sobě. U více než 50 % náhrad jater s nádorem byly popsány hladiny bilirubinu nad 2 mg/dl, laktátdehydrogenázy nad 425 mg/dl, aspartátaminotransferázy nad 100 IU/l s tím, že dekompenzovaná jaterní cirhóza se podílí na zvýšené mortalitě po výkonu.

Je třeba pečlivě sledovat jícnové varixy, protože bezprostředně po léčbě může dojít k jejich ruptuře. Při riziku ruptury je třeba před transarteriální chemoembolizací provést endoskopickou skleroterapii/ligaci.

Aby se předešlo renální insuficienci vyvolané jodovými kontrastními látkami, je třeba systematicky provádět příslušná opatření spočívající v patřičné rehydrataci před transarteriální chemoembolizací hepatocelulárního karcinomu i po ní. Riziku superinfekce v léčené oblasti se normálně předchází podáním antibiotik.

Embolické a trombotické komplikace

Nekontrolovaný únik přípravku Hevascol do arteriovenózního systému může indukovat dočasný uzávěr malých cév (olejová embolie) v různých orgánech. Důkazy o takové embolizaci nejsou časté, obvykle je takováto embolizace okamžitá, ale může být také zpožděná a vyskytuje se po několika hodinách nebo dnech, a je obvykle přechodná. Nejčastěji uváděné lokalizace takové příhody zahrnují plicní embolii, mozkovou embolii (která by mohla vést k mozkovému infarktu) a kožní embolii (která by mohla vést k nekróze kůže). Pacienti mají být upozorněni na možné příznaky embolie a pokud se u nich objeví jakékoli příznaky, musí kontaktovat svého lékaře nebo nemocnici.

Bezpečnostní opatření pro použití

Hypersenzitivita

Před vyšetřením:

Identifikujte ohrožené pacienty přesnými dotazy na jejich anamnézu.

Jako premedikace u pacientů s nejvyšším rizikem nesnášenlivých reakcí (pacienti, kteří nesnáší kontrastní látku) byly navrženy kortikosteroidy a H1-antihistaminika. Tato premedikace nezabrání však výskytu závažného nebo smrtelného anafylaktického šoku.

Během vyšetření je nutno zajistit následující:

lékařské sledování
udržení žilního přístupu

Po vyšetření:

Po podání kontrastní látky se pacient musí stále sledovat nejméně 30 minut, protože většina závažných nežádoucích účinků nastává v této době.

Pacient musí být upozorněn na možnost opožděných reakcí (vyskytují se až do 7 dnů po podání) (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Transarteriální chemoembolizace

Jodové kontrastní látky mohou vyvolat přechodné zhoršení funkce ledvin nebo exacerbaci již přítomného selhání ledvin. Preventivní opatření jsou:

- Určit rizikové pacienty, tj. pacienty, kteří jsou dehydratováni nebo trpí selháním ledvin, diabetem, těžkým srdečním selháním, monoklonální gamapatií (mnohočetný myelom, Waldenstromova makroglobulinemie), pacienty s anamnézou selhání ledvin po podání jodových kontrastních látek, dětí mladších 1 roku a starší pacienty s aterosklerózou.

- Hydratovat pacienty před vyšetřením a po něm.

- Vyhnout se kombinaci s nefrotoxickými léky. Pokud je tato kombinace nezbytná, je třeba zintenzivnit laboratorní monitorování funkce ledvin. Jedná se zejména o tyto léky: aminoglykosidy, organická platina, vysoké dávky methotrexátu, pentamidin, foscarnet a některá antivirotika (aciklovir, ganciklovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vankomycin, amfotericin B, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, ifosfamid.

- Zajistit alespoň 48hodinové intervaly mezi radiologickými vyšetřeními nebo intervencemi s injekčním podáním jodových kontrastních látek, případně odložit další vyšetření nebo intervence až do návratu funkce ledvin na výchozí hodnoty.

- U diabetiků léčených metforminem provést monitorováním hladiny kreatininu v séru kontrolu na laktátovou acidózu. Při normální funkci ledvin je třeba metformin před podáním kontrastní látky na dobu nejméně do 48 hodin po jejím podání nebo do návratu funkce ledvin na výchozí hodnoty vysadit.

Patologická funkce ledvin: Metformin je kontraindikován. V akutních situacích, kdy je vyšetření nezbytné, je nutné provést bezpečnostní opatření, tj. metformin vysadit, pacienta hydratovat, monitorovat funkci ledvin a pacienta vyšetřit na známky laktátové acidózy.

Před zahájením transarteriální chemoembolizace je třeba vyhodnotit kardiovaskulární, případně plicní komorbidity.

Ostatní

S ohledem na riziko tukové embolie, vyžaduje aplikace přípravku do pístěli maximální opatrnost, aby přípravek nepronikl do cév. Je třeba dbát na to, aby Hevascol nebyl aplikován do míst, která krvácí nebo která jsou poraněna.

Indikace pro použití přípravku Hevascol musí být pečlivě posouzeny u pacientů s primárním lymfatickým edémem, protože může dojít k jeho zhoršení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léky

- Metformin

U diabetiků může intraarteriální podání přípravku Hevascol způsobit laktátovou acidózu vyvolanou sníženou funkcí ledvin. U pacientů, u kterých se provádí transarteriální chemoembolizace, se musí metformin 48 hodin před vyšetřením vysadit a s jeho podáváním je možno pokračovat nejdříve 2 dny po výkonu.

Kombinace, o nichž je třeba uvažovat

- Beta blokátory, vazodilatační látky, inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, blokátory receptorů angiotenzinu

Uvedené léčivé přípravky snižují účinek léků, které se používají při anafylaktických reakcích na kontrastní látky (léky s kardiovaskulárním kompenzačním mechanismem na

poruchy krevního tlaku). Lékař si tohoto musí být vědom před podáním přípravku Hevascol a musí mít k dispozici odpovídající resuscitační vybavení.

- Diuretika

Jelikož diuretika mohou způsobit dehydrataci, je riziko akutního selhání ledvin zvýšené, zejména při podání vysokých dávek kontrastních látek.

Bezpečnostní opatření pro použití: rehydratace před intraarteriálním podáním přípravku Hevascol.

- Interleukin2

Riziko vzniku reakce na kontrastní látky je zvýšeno v případě předchozí léčby interleukinem2 (i.v. podání): kožní vyrážka nebo vzácněji hypotenze, oligurie nebo dokonce selhání funkce ledvin.

Interference s diagnostickými testy

Hevascol se kumuluje v organismu několik měsíců, takže může dojít ke zkreslení výsledku diagnostiky štítné žlázy na dobu až 2 let po lymfografii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku Hevascol v těhotenství nebyla prokázána. Použití přípravku Hevascol během těhotenství způsobuje přechod jódu, který pravděpodobně narušuje funkci štítné žlázy plodu. Přestože je tato anomálie přechodná, představuje potenciální riziko poškození mozku a permanentní hypotyreózy, a proto je nutný dohled nad funkcí štítné žlázy a pečlivé lékařské sledování novorozence.

Přípravek Hevascol se smí používat v těhotenství pouze v případě, že je to absolutně nezbytné a pouze za přísného lékařského dohledu.

Hevascol se tedy nesmí používat k hysterosalpingografii v případě suspektního nebo potvrzeného těhotenství.

Výskyt hypotyreózy u matky po provedení hysterosalpingografie a možný dlouhý poločas rozpadu přípravku v případě úspěšného těhotenství vyžaduje sledování funkce štítné žlázy nejen u novorozenců, ale také u plodů v průběhu těhotenství (viz bod 4.4).

Kojení

Farmakokinetické studie vykazují po intramuskulárním podání přípravku Hevascol signifikantní vylučování jódu do mateřského mléka. Ukázalo se, že jód proniká do vaskulární pleteně trávicím traktem kojeneho novorozence a mohl by narušit funkci jeho štítné žlázy. Jako preventivní opatření může být kojení po podání přípravku Hevascol přerušeno na dobu 12 - 24 hodin.

Fertilita

Z publikované literatury vyplývá, že u žen, které podstoupily hysterosalpingografii s přípravkem Hevascol v rámci vyšetření pro infertilitu, byl pozorován vyšší výskyt

následných těhotenství v porovnání se ženami, které podstoupily hysterosalpingografii s jodovými ve vodě rozpustnými kontrastními látkami. Základní mechanismus není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly zkoumány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky souvisí s dávkou, a proto by se dávkování mělo udržovat na co nejnižší úrovni.

Používání přípravku Hevascol způsobuje reakci na cizí těleso s tvorbou makrofágů a obřích buněk cizího tělesa a výskyt sinus catarrhalis, plazmacytózu a následné změny pojivové tkáně v lymfatických uzlinách. Zdravé mízní uzliny tolerují výslednou sníženou transportní kapacitu. U již dříve poškozených nebo hypoplastických mízních uzlin mohou tyto změny existující lymfostázu zhoršit.

Jsou možné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce mohou zahrnovat jeden či více účinků, které se vyskytují souběžně nebo následně, a obvykle zahrnují, kožní, respirační a/nebo kardiovaskulární projevy, kdy každý z nich může být výstražnou známkou nastupujícího šoku a ve velmi vzácných případech se může ukázat jako fatální.

Při lymfografii

Zvýšená teplota následovaná horečkou s teplotou 38 až 39°C se může objevit během 24 hodin po vyšetření.

Může se vyskytnout olejová mikroembolie s klinickými symptomy nebo bez nich. Ve velmi vzácných případech mohou připomínat vzhledem či velikostí organické embolie. Objevují se jako tečkovité nebo ploché neprůhledné plochy na rentgenových snímcích plic. Může dojít k přechodnému zvýšení teploty. Olejové mikroembolie se vyskytují častěji po předávkování kontrastní látkou nebo nadměrně rychlé infuzi. Podporují ji také anatomické odchylky, např. lymfovenózní spoje, nebo snížená střádací schopnost lymfatických uzlin (ve vysokém věku, nebo po ozařování a léčbě cytostatiky).

Riziko mozkové olejové mikroembolie, zvláště hrozí pacientům se srdečním pravolevým shuntem a pacientům s masivním plicním embolismem.

Hysterosalpingografie

V souvislosti s hysterosalpingografií se může objevit žilní intravazace vedoucí k mozkové embolii nebo plicní embolii.

Časté je přechodné mírné zvýšení tělesné teploty, obvykle do 38 °C, provázené bolestí v pánvi.

Po vyšetření byly v případě latentní infekce popsány epizody salpingitidy nebo pánevní peritonitidy. Reakce v podobě vytvoření granulomové tkáně jsou vzácné, ale mohou být závažné, protože představují riziko perforace.

Může také dojít k hypotyreóze, zejména u pacientek se subklinickou hypotyreózou.

Transarteriální chemoembolizace

Většina nežádoucích reakcí není způsobena přípravkem Hevascol, ale protinádorovými léky nebo vlastní embolizací.

Nejčastějšími nežádoucími reakcemi transarteriální chemoembolizace jsou postembolizační syndrom (horečka, bolest břicha, nauzea, zvracení) a přechodné změny

jaterních testů. Tyto reakce mohou být také indukovány protinádorovými léky nebo samotným výkonem.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle orgánových systémů a četnosti při použití následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo: Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
Endokrinní poruchy	Není známo: Hypotyreóza, hypertyreóza,
Poruchy nervového systému	Není známo: Cerebrální embolismus, hepatální encefalopatie ^a
Cévní poruchy	Není známo: Zhoršení lymfoedému
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo: Plicní embolismus, dyspnoe, kašel, plicní edém ^a , pleurální výpotek ^a , syndrom akutní respirační zátěže ^a , pneumonitida ^a
Gastrointestinální poruchy	Není známo: Zvracení, průjem, nauzea pankreatitida ^a , ascites ^a
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo: Cholecystitida ^a , bilom ^a , jaterní selhání ^a , jaterní infarkt ^a
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo: Horečka, bolest v místě injekce*
Infekce a infestace	Není známo: Jaterní absces ^a
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo: Nekróza kůže ^a
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Není známo: Post embolizační syndrom ^a , žilní intravazace ^b

* V místě vpichu se může objevit bolest nebo otok. Ve většině případů je to způsobeno extravazací kontrastní látky. Tyto reakce jsou obvykle přechodné a bez následků.

^a v kontextu TAE nebo TACE

^b v kontextu HSG

Pediatrická populace

Očekávaná povaha nežádoucích účinků spojených s přípravkem Hevascol je stejná jako účinky hlášené u dospělých. Jejich četnost nelze odhadnout z dostupných údajů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování může vyvolat respirační, kardiální, nebo mozkové komplikace, které mohou mít za následek i úmrtí. Při předávkování se častěji mohou vyskytnout mikroembolie.

Celková podaná dávka nesmí překročit 20 ml přípravku Hevascol.

Léčba předávkování se orientuje na rychlé nasazení symptomatické léčby a posilování všech životních funkcí. Pracoviště provádějící vyšetření kontrastními látkami musí být vybavena léčivými a instrumentáři pro poskytnutí neodkladné pomoci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kontrastní látky; ve vodě nerozpustné rentgenkontrastní látky; ATC kód: V08AD01.

Atomy jódu vázané na ethylestery mastných kyselin makového oleje absorbují rentgenové paprsky. Na této absorpční schopnosti závisí kontrastní účinek.

Při použití u standardní transarteriální chemoembolizace (cTACE) pomocí selektivní intraarteriální jaterní injekce umožňuje Hevascol jako olejová kontrastní látka díky svým zneprůhledňujícím vlastnostem výkon vizualizovat a kontrolovat, jako vehikulum nést a eluovat protinádorové léky do uzlů hepatocelulárního karcinomu a jako přechodná embolizační látka podílet se na vaskulární embolizaci vyvolané během výkonu. cTACE jako selektivní intraarteriální jaterní injekční výkon kombinuje účinek lokoregionálního cíleného protinádorového léku s účinkem ischemické nekrózy vyvolané duální arterioportální embolizací. Zneprůhledňující vlastnosti přípravku Hevascol a tropismus vůči jaterním nádorům umožňují provádět k účinnému sledování pacienta zobrazení po dobu několika měsíců po výkonu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intralymfatické injekci

Největší podíl kontrastní látky se kumuluje v retikulu lymfatické uzliny, kde vyvolá reakci na přítomnost cizího tělesa. Již po několika dnech jsou kapky oleje fagocytovány vícejadernými obřími buňkami.

Část injektované kontrastní látky se dostává přes lymfatické uzliny do ductus thoracicus, z něhož přestupuje v žilním úhlu (angulus venosus) do krevního oběhu. Částice kontrastní látky uváznou v plicních kapilárách a vyvolávají zde dříve popsané olejové mikroembolie.

Kontrastní látka se odbourává v obřích buňkách esterázou, přičemž vzniká jako rozpadový produkt jodid sodný, který je vylučován ledvinami.

O osudu ethylesteru stearinové kyseliny, který zbývá po odštěpení jódu, není nic známo. Část kontrastní látky, která se dostane do jater, je odbourávána esterázami Kupferových hvězdovitých histiocytů. Přitom vzniká jodid sodný, který je vylučován především ledvinami, ale také játry a pankreatem. Resorpce injektované kontrastní látky probíhá v různých tělesných tkáních a dutinách velmi zvolna, ale plynule Tělesné tkáně jsou schopny štěpit molekulu jódesteru a resorbovat ji v různém rozsahu.

Po selektivní intraarteriální injekci

Jód se vylučuje zejména močí. Po selektivní injekci do jaterní tepny za účelem transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu má Hevascol signifikantně vyšší koncentraci v nádoru než v okolité zdravé jaterní tkáni.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií bezpečnosti farmakologie, toxikologie jedné a více dávek, genotoxicity a toxicity na reprodukci a vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Hevascol rozpouští polystyren. Z tohoto důvodu se nesmí jednorázové stříkačky vyrobené z tohoto materiálu používat pro podávání tohoto přípravku. Hevascol se má podávat prostřednictvím vhodné skleněné stříkačky nebo jiných zařízení, u kterých byla provedena studie prokazující kompatibilitu s přípravkem Hevascol. Mají být dodrženy platné pokyny pro použití těchto zařízení.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Směs léčivého přípravku s protirakovinným přípravkem se připravuje v době použití a musí se použít ihned po přípravě (do 3 hodin).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla (třídy I), tvarovaný přířez, krabička
Velikost balení: 1 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro použití v diagnostické radiologii je roztok upraven k přímému použití k instalaci do lymfatické cévy nebo píštěle.

Při transarteriální chemoembolizaci se se roztok smíchá s některými protinádorovými léky (viz bod 4.2) a následně se aplikuje selektivní intraarteriální katetrizací do jaterní tepny.

Přípravek se má aplikovat pacientovi ležícímu na zádech.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Guerbet
B.P. 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Registrační číslo: 48/039/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 3. 2023