

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEVASCOL, 480 mg I/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 1280 mg etiodowanego oleju, co odpowiada 480 mg jodu

Produkt nie zawiera żadnej substancji pomocniczej.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Opis produktu leczniczego: przezroczysty oleisty płyn w kolorze bledo żółtym do pomarańczowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W radiologii diagnostycznej:

- Wizualizacja naczyń i węzłów chłonnych (limfografia) oraz przetok (fistulografia) do celów diagnostycznych.
- Histerosalpingografia u kobiet przechodzących diagnostykę w kierunku bezpłodności.

W radiologii interwencyjnej:

- Wizualizacja, lokalizacja i ukierunkowanie podczas prześwietniczej chemoembolizacji raka wątrobowokomórkowego w stadium pośrednim u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W radiologii diagnostycznej:

Limfografia

Wstrzyknięcie produktu HEVASCOL do obwodowego naczynia chłonnego umożliwia zobrazowanie układu chłonnego aż do przewodu piersiowego. Przed wstrzyknięciem produktu HEVASCOL można podać wstrzyknięcie odpowiedniego jałowego roztworu barwiącego w celu lokalizacji zbiorczych naczyń chłonnych. Typowe miejsca podania to grzbietowa strona stopy lub dłoni w pierwszej, trzeciej lub czwartej przestrzeni międzypalcowej. Po wypreparowaniu pod znieczuleniem miejscowym należy nakłuć zabarwione naczynia specjalną kaniulą; produkt HEVASCOL musi być wstrzyknięty gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej na plecach. Wymagane jest zastosowanie pompy infuzyjnej w celu powolnego podawania. Szybkość infuzji nie może być większa niż 0,1 ml na minutę i musi być dostosowana do wydolności transportowej układu chłonnego. W razie wystąpienia bólu podczas podawania należy zmniejszyć szybkość infuzji. Należy zweryfikować przepływ środka kontrastowego w obrazowaniu RTG, co umożliwi wczesne wykrycie wynaczynienia lub nieprawidłowego wklucia. Infuzję należy zakończyć, gdy osiągnięty zostanie poziom piątego kręgu lędźwiowego. Obrazy

radiograficzne wykonane po zakończeniu infuzji (faza napełniania: limfangiogram) i następnego dnia (faza akumulacji: limfadenogram) dostarczają informacji na temat zmian morfologicznych w zobrazowanych naczyniach i węzłach chłonnych.

Zalecane dawkowanie

Zasadniczo u dorosłych pacjentów podaje się maksymalnie 4 do 7 ml produktu HEVASCOL na kończynę w celu wizualizacji pachwinowych, biodrowych i okołoaortalnych węzłów chłonnych. Jeśli węzły chłonne są wyraźnie powiększone, podaje się maksymalnie 10 ml na kończynę. Przy łącznej dawce większej niż 14 ml, na zdjęciu RTG klatki piersiowej można zaobserwować mikrozatory tłuszczowe w płucach. Nie wolno podawać łącznej dawki środka kontrastowego większej niż 20 ml. W razie braku funkcji akumulacji w węzłach biodrowych i okołoaortalnych (w następstwie radioterapii lub resekcji węzłów chłonnych) dawkę należy zmniejszyć o połowę.

W razie obrazowania pachowych węzłów chłonnych przez podanie leku w grzbiet dłoni, wystarczająca jest dawka 3 do 6 ml produktu HEVASCOL.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt należy podawać z ostrożnością u pacjentów w wieku ponad 65 lat z chorobą zasadniczą układu krążenia, oddechowego lub nerwowego. U pacjentów z niewydolnością układu krążenia dawkę należy odpowiednio dostosować lub zrezygnować z badania, gdyż część podanego produktu może przejściowo zablokować kapilary płucne.

Dzieci i młodzież

Dawkę należy także odpowiednio zmniejszyć u dzieci i pacjentów z niedowagą. U dzieci w wieku od 1 roku do 2 lat wystarczająca jest dawka 1 ml na kończynę.

Fistulografia

Ilość środka kontrastowego, jaka ma być podana, należy określić przed badaniem. Ilość środka kontrastowego określa się na podstawie szacowanych wymiarów przetoki.

Do pojedynczego badania produkt HEVASCOL podaje się zwykle w jednorazowej dawce.

Histerosalpingografia

Pod kontrolą fluoroskopową wstrzykiwać powoli do jamy macicy po 2 ml produktu HEVASCOL za każdym razem, aż potwierdzona zostanie drożność jajowodów.

Łączna objętość do wstrzyknięcia zależy od pojemności jamy macicy i zwykle nie przekracza 15 ml. Dawka produktu HEVASCOL podawana w ramach histerosalpingografii powinna być możliwie jak najmniejsza, aby zminimalizować ryzyko zaburzenia czynności tarczycy.

Podczas histerosalpingografii produkt należy powoli wstrzykiwać do kanału szyjki macicy poprzez odpowiedni cewnik lub kaniulę.

Jeśli pacjentka odczuwa znaczący dyskomfort, należy przerwać podawanie wstrzyknięcia.

Optymalnie badanie powinno być wykonywane w fazie pęcherzykowej cyklu menstruacyjnego.

W radiologii interwencyjnej:

Przełtętnicza chemoembolizacja raka wątrobowokomórkowego

Produkt podaje się selektywnie przez cewnik wprowadzony do tętnicy wątrobowej. Zabieg należy wykonać w pracowni radiologii interwencyjnej z odpowiednim wyposażeniem. Dawka produktu HEVASCOL zależy od wielkości zmiany, ale zwykle nie powinna przekraczać łącznej objętości 15 ml u dorosłych pacjentów.

Produkt HEVASCOL może być mieszany z lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna i mitomycyna.

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji i środków ostrożności dotyczących stosowania leków przeciwnowotworowych.

Instrukcja przygotowania mieszaniny produktu HEVASCOL z lekiem przeciwnowotworowym:

- Przygotować dwie strzykawki na tyle duże, by zmieściły całą objętość mieszaniny. Pierwsza strzykawka ma zawierać roztwór leku przeciwnowotworowego, a druga strzykawka - produkt HEVASCOL.
- Połączyć obie strzykawki trójdrożnym zaworem typu *stopcock*.
- Wykonać 15 do 20 cykli naprzemiennego wciśnięcia i cofnięcia tłoka w obu strzykawkach, aby uzyskać jednorodną mieszaninę. Zaleca się rozpocząć od wciśnięcia tłoka strzykawki z lekiem przeciwnowotworowym.
- Mieszaninę należy przygotować bezpośrednio przed użyciem i zużyć ją szybko po przygotowaniu (w ciągu 3 godzin). W razie potrzeby, podczas zabiegu radiologii interwencyjnej można ponownie zhomogenizować mieszaninę w wyżej opisany sposób.
- Po uzyskaniu odpowiedniej mieszaniny, należy wstrzyknąć ją do mikrocewnika przy użyciu strzykawki o pojemności 1 do 3 ml.
Zabieg ten można powtarzać co 6 do 8 tygodni w zależności od odpowiedzi guza i stanu pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu HEVASCOL w chemoembolizacji raka wątrobowokomórkowego w populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom w wieku ponad 65 lat z chorobą zasadniczą układu krążenia, oddechowego lub nerwowego.
Zmniejszenie podawanej dawki może zapobiec niepożądaney zatorowości płucnej, do jakiej może dojść podczas chemoembolizacji raka wątroby.

Sposób podania

Produkt HEVASCOL należy podawać przy użyciu odpowiedniej szklanej strzykawki lub innego wyrobu, którego zgodność z produktem HEVASCOL została potwierdzona w badaniu. Należy przestrzegać aktualnych instrukcji stosowania takich wyrobów (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (estry etylowe jodowanych kwasów tłuszczowych z oleju mاکowego),
- Nadczynność tarczycy,
- Pacjenci z urazami, niedawnym krwotokiem lub krwawieniem (ryzyko wynaczynienia lub zatorowości)
- Bronchografia (produkt szybko wypełniłby oskrzeliki i pęcherzyki płucne),
- Czynna gruźlica,
- Pacjenci z ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi.

Dodatkowe przeciwwskazania związane wyłącznie ze stosowaniem w histerosalpingografii:

- ciąża,
- ostra choroba zapalna w obrębie miednicy.

Dodatkowe przeciwwskazania związane wyłącznie ze stosowaniem w chemoembolizacji przętętniczej:

- Dotętnicze podanie skojarzenia produktu HEVASCOL i leków przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego może spowodować niedokrwienie i działanie toksyczne na przewody żółciowe. W związku z tym, jeśli nie można przeprowadzić

drenażu po zabiegu, leczenie takie jest przeciwwskazane w obszarach wątroby z poszerzonymi przewodami żółciowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie wolno podawać produktu HEVASCOL dożylnie ani dokanałowo.

Bez względu na podaną dawkę środka zawsze istnieje ryzyko nadwrażliwości.

Należy starannie rozważyć użycie produktu HEVASCOL u pacjentów z istniejącym uprzednio obrzękiem limfatycznym z uwagi na możliwość zaostrzenia obrzęku.

Ostrzeżenia

Limfografia

U większości pacjentów po limfografii z użyciem produktu HEVASCOL dochodzi do zatorowości płucnej z uwagi na to, że część podanego produktu przejściowo blokuje kapilary płucne. Objawy kliniczne takiej zatorowości występują rzadko, zwykle natychmiast, jednakże niekiedy z opóźnieniem od kilku godzin do dni, i mają zwykle przemijający charakter. W związku z tym, w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności płuc, niewydolnością układu krążenia lub istniejącym uprzednio przeciążeniem prawego serca, zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku, należy dostosować dawkę lub zrezygnować z badania. Wstrzykiwaną dawkę produktu HEVASCOL należy także zmniejszyć u pacjentów po chemioterapii lub radioterapii, bowiem ich węzły chłonne mają znacząco zmniejszoną objętość i wychwycą tylko małą ilość środka kontrastowego. Zaleca się zapewnienie kontroli radiologicznej lub radioskopowej podczas podawania wstrzyknięcia. Przypadki naciekania płuc przez produkt można zminimalizować, jeśli zapewnione zostanie radiologiczne potwierdzenie wstrzyknięcia do przewodu chłonnego (a nie do żyły) i jeśli badanie zostanie przerwane, gdy środek kontrastowy dotrze do przewodu piersiowego lub gdy wykryta zostanie niedrożność przewodu chłonnego.

Nadwrażliwość

Wszystkie jodowe środki kontrastowe mogą powodować łagodne lub poważne reakcje nadwrażliwości, które mogą zagrażać życiu. Takie reakcje nadwrażliwości mają charakter alergiczny (określane jako reakcje anafilaktyczne, jeśli są poważne) lub niealergiczny.

Mogą wystąpić nagle (w ciągu 60 minut) lub z opóźnieniem (do 7 dni). Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić natychmiastowo i mogą doprowadzić do zgonu. Są niezależne od dawki; mogą wystąpić bezpośrednio po pierwszym podaniu produktu i często są nieprzewidywalne.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia poważnej reakcji, sprzęt do resuscytacji musi być zawsze bezpośrednio dostępny.

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja po poprzednim podaniu produktu HEVASCOL lub mają nadwrażliwość na jod w wywiadzie, mają zwiększone ryzyko wystąpienia ponownej reakcji przy kolejnym podaniu produktu, w związku z czym uważani są pacjenci zagrożonych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z alergią lub astmą w wywiadzie.

Wstrzyknięcie produktu HEVASCOL może zaostrzyć objawy istniejącej astmy. W przypadku pacjentów z astmą niekontrolowaną przez leczenie, decyzja o zastosowaniu produktu HEVASCOL wymaga starannego rozważenia stosunku zagrożeń do korzyści.

Tarczycza

Jodowe środki kontrastowe mogą wpływać na czynność tarczycy z uwagi na zawartość wolnego jodu, i mogą wywołać nadczynność tarczycy u podatnych pacjentów. Pacjenci zagrożeni obejmują osoby z utajoną nadczynnością tarczycy lub z czynnościową autonomią tarczycy. Zatrucie jodem (jodyzm) występuje częściej po zastosowaniu produktu HEVASCOL niż w przypadku rozpuszczalnych w wodzie organicznych związków jodu.

Limfografia powoduje nasycenie tarczycy jodem na okres kilku miesięcy, w związku z czym wszelkie badania tarczycy należy wykonać przed badaniem radiologicznym.

Po wstrzyknięciu jodowego środka kontrastowego, w szczególności u pacjentów z wolem lub zaburzeniem czynności tarczycy wywiadzie, istnieje ryzyko wystąpienia epizodu nadczynności tarczycy lub wywołania niedoczynności tarczycy. Istnieje także ryzyko niedoczynności tarczycy u noworodków, którym podano jodowy środek kontrastowy lub których matki otrzymały taki środek w okresie ciąży. Opisano przypadki zaburzeń czynności tarczycy płodu (w tym wola płodu) po narażeniu matki na produkt Lipiodol Ultra Fluide/produkt referencyjny (podany we wskazaniu do histerosalpingografii) (patrz punkt 4.6). Testy przesiewowe w kierunku niedoczynności tarczycy należy wykonywać systematycznie po podaniu produktu noworodkom, a w szczególności wcześniakom; powinny obejmować oznaczenie TSH i ewentualnie wolnej T4 (fT4) 7 do 10 dni i 1 miesiąc po podaniu produktu. Pacjenci zagrożeni powinni być dokładnie monitorowani przez endokrynologa po jakimkolwiek badaniu z użyciem jodowego środka kontrastowego.

Po badaniu z użyciem produktu HEVASCOL należy dokładnie ocenić czynność tarczycy w celu wykrycia ewentualnej rozwijającej się niedoczynności tarczycy, zwłaszcza u pacjentów z podkliniczną niedoczynnością tarczycy. Przed badaniem należy oznaczyć stężenie TSH i fT4, aby zidentyfikować pacjentów zagrożonych wystąpieniem niedoczynności tarczycy.

W razie stosowania produktu do histerosalpingografii u pacjentek zagrożonych niedoczynnością tarczycy, należy dokładnie monitorować czynność tarczycy pacjentek przez kilka miesięcy pod kątem ewentualnego wystąpienia niedoczynności tarczycy. Należy zastosować możliwie jak najmniejszą dawkę produktu HEVASCOL, aby zminimalizować ryzyko zaburzenia czynności tarczycy.

Histerosalpingografia

Podczas histerosalpingografii produkt może przedostać się do krwioobiegu, co może spowodować ciężką zatorowość mózgu lub płuc w ciągu godzin po zabiegu. W razie podejrzenia lub potwierdzenia przedostania się produktu HEVASCOL do krwioobiegu, należy natychmiast przerwać zabieg histerosalpingografii.

Lekarz prowadzący powinien dokładnie monitorować pacjentkę pod kątem zatorowości i określić właściwą dalszą opiekę.

Chemoembolizacja przeztętnicza

Nie zaleca się chemoembolizacji przeztętnicznej u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (ocena w skali Childa-Pugha ≥ 8), zaawansowanym zaburzeniem czynności wątroby, makroskopową inwazją nowotworu i/lub szerzeniem się nowotworu poza wątrobę.

Śródtętniczy zabieg w obrębie wątroby może spowodować nieodwracalną niewydolność wątroby u pacjentów z poważnym zaburzeniem czynności wątroby lub przechodzących wielokrotne zabiegi w krótkich odstępach czasowych. Zgodnie z doniesieniami, takie okoliczności jak zajęcie przez guz ponad 50% objętości wątroby, stężenie bilirubiny ponad 2 mg/dl, stężenie dehydrogenazy mleczanowej ponad 425 mg/dl, aktywności aminotransferazy asparaginianowej ponad 100 j.m./ml i zdekompensowana marskość wątroby wiążą się ze zwiększonym wskaźnikiem zgonu po zabiegu.

Należy dokładnie monitorować stan żyłaków przełyku, bowiem może dojść do ich pęknięcia bezpośrednio po zabiegu. W razie stwierdzenia ryzyka pęknięcia, należy przeprowadzić endoskopową skleroterapię/podwiązanie przed zabiegiem chemoembolizacji przeztętnicznej.

Należy zapobiec wystąpieniu niewydolności nerek wywołanej przez jodowe środki kontrastowe przez zapewnienie odpowiedniego nawodnienia przed i po zabiegu przeztętnicznej chemoembolizacji raka wątrobowokomórkowego. Typowo stosuje się antybiotyki, aby zapobiec zakażeniu leczonego obszaru.

Powikłania zatorowe i zakrzepowe

Niekontrolowane przedostanie się estrów etylowych jodowanych kwasów tłuszczowych z oleju makowego firmy Guerbet do układu tętniczko-żylnego może spowodować przemijające zablokowanie małych naczyń (zatorowość tłuszczowa) w różnych narządach. Objawy takiej zatorowości występują

rzadko, zwykle natychmiastowo, ale mogą być opóźnione o kilka godzin lub nawet dni, i są zwykle przemijające. Najczęściej zgłaszane lokalizacje takich zdarzeń to zatorowość płucna, zatorowość mózgu (która może prowadzić do udaru niedokrwinnego mózgu) i zatorowość w obrębie skóry (która może prowadzić do martwicy skóry). Należy ostrzec pacjentów o możliwych objawach zatorowości; pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem lub szpitalem w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów.

Środki ostrożności podczas stosowania

Nadwrażliwość

Przed badaniem:

Identyfikacja zagrożonych pacjentów poprzez staranne zebranie wywiadu.

Proponuje się zastosowanie premedykacji kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi (antagoniści H1) u pacjentów z największym ryzykiem reakcji nietolerancji (ze znaną nietolerancją środka kontrastowego). Jednakże leki te nie zapobiegają wystąpieniu ciężkiego lub prowadzącego do zgonu wstrząsu anafilaktycznego.

Przez cały okres badanie konieczne jest zapewnienie:

- monitorowania medycznego,
- dostępu żylnego.

Po badaniu:

Po podaniu środka kontrastowego pacjent musi być objęty obserwacją przez co najmniej 30 minut, gdyż większość poważnych działań niepożądanych występuje w tym okresie.

Należy uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia opóźnionych reakcji (występujących w okresie do siedmiu dni po podaniu) (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane).

Chemoembolizacja przetężnicza

Jodowe środki kontrastowe mogą wywołać przemijające pogorszenie czynności nerek lub zaostrzenie istniejącej uprzednio niewydolności nerek. Środki zapobiegawcze są następujące:

- Identyfikacja pacjentów zagrożonych, tzn. pacjentów odwodnionych lub z pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą, ciężką niewydolnością serca, gammopatią monoklonalną (szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma), niewydolnością nerek po podaniu jodowych środków kontrastowych w wywiadzie, dzieci przed ukończeniem 1. roku życia oraz pacjentów w podeszłym wieku ze zmianami miażdżycowymi.
- Nawodnienie pacjenta przed i po badaniu.
- Unikanie skojarzenia z lekami o działaniu nefrotoksycznym. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy zwiększyć intensywność monitorowania laboratoryjnych parametrów czynności nerek. Leki budzące obawy to przede wszystkim antybiotyki aminoglikozydowe, organiczne związki platyny, metotreksat w dużych dawkach, pentamidyna, foskarnet i pewne leki przeciwwirusowe (acyklowir, gancyklowir, walacyklowir, adefowir, cydofowir, tenofowir), wankomycyna, amfoterycyna B, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna czy takrolimus, ifosfamid.
- Należy zachować przerwę co najmniej 48 godzin pomiędzy badaniami lub interwencjami radiologicznymi obejmującymi wstrzyknięcie jodowych środków kontrastowych, lub odroczyć kolejne badania lub interwencje do czasu normalizacji czynności nerek do poziomu początkowego.
- U chorych na cukrzycę leczonych metforminą należy monitorować stężenie kreatyniny w surowicy, by wykryć ewentualną kwasicę mleczanową. Prawidłowa czynność nerek: odstawić metforminę na okres co najmniej 48 godzin przed i po podaniu środka kontrastowego lub do czasu normalizacji czynności nerek do poziomu początkowego.

Nieprawidłowa czynność nerek: Metformina jest przeciwwskazana. W nagłych sytuacjach, jeśli wymagane jest badanie, należy zastosować środki ostrożności, tzn. odstawienie metforminy, nawodnienie pacjenta, monitorowanie czynności nerek i testowanie w kierunku kwasicy mleczanowej.

Przez rozpoczęciem zabiegu chemoembolizacji przez tętniczej należy ocenić współistniejące choroby układu krążenia i/lub płuc.

Różne

Wstrzyknięcie produktu w pewne przetoki wymaga maksymalnej ostrożności, aby uniknąć penetracji jakiegokolwiek naczynia, biorąc pod uwagę ryzyko zatorów tłuszczowych. Należy zachować ostrożność, aby nie wstrzyknąć produktu HEVASCOL w obszar krwawienia lub urazu.

W przypadku pacjentów z pierwotnym obrzękiem limfatycznym należy dokładnie ocenić wskazania do zastosowania produktu HEVASCOL, bowiem może dojść do zaostrenia obrzęku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi lekami

- Metformina

U pacjentów z cukrzycą dotętnicze podanie produktu HEVASCOL może spowodować kwasicę mleczanową wywołaną przez upośledzenie czynności nerek. W przypadku pacjentów przechodzących chemoembolizację przez tętniczą należy odstawić metforminę 48 godzin przed zabiegiem i wznowić jej podawanie nie wcześniej niż 2 dni po zabiegu.

Jednocześnie stosowane leki, jakie należy wziąć pod uwagę

- Beta-adrenolityki, substancje wazoaktywne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny.

Te produkty lecznicze zmniejszają skuteczność leków stosowanych w razie reakcji anafilaktycznych na środki kontrastowe (leki o mechanizmach kompensacji sercowo-naczyniowej w zaburzeniach ciśnienia krwi). Przed wstrzyknięciem produktu HEVASCOL lekarz musi być poinformowany o ich stosowaniu; ponadto musi być dostępny sprzęt do resuscytacji.

- Leki moczopędne

Ponieważ leki moczopędne mogą spowodować odwodnienie, zwiększone jest ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza w razie podawania dużych dawek środka kontrastowego. Środki ostrożności podczas stosowania: nawodnienie do odpowiedniego poziomu przed podaniem produktu HEVASCOL.

- Interleukina-2

Ryzyko wystąpienia reakcji na środki kontrastowe jest zwiększone w razie uprzedniego leczenia interleukiną-2 (podawaną dożylnie): wysypka skórna lub, rzadziej, niedociśnienie, skąpomocz lub nawet niewydolność nerek.

Zakłócenia wyników testów diagnostycznych

Ponieważ produkt HEVASCOL pozostaje w organizmie przez kilka miesięcy, wyniki testów diagnostycznych tarczycy mogą być fałszywe przez nawet dwa lata po limfografii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania produktu HEVASCOL w okresie ciąży. Zastosowanie produktu HEVASCOL w okresie ciąży powoduje transfer jodu, co przypuszczalnie zakłóca czynność tarczycy płodu. Takie zaburzenie jest przemijające, jednakże wiąże się z ryzykiem uszkodzenia mózgu i utrwalonej niedoczynności tarczycy, w związku z czym wymagane jest monitorowanie czynności tarczycy i uważne monitorowanie medyczne płodu.

W związku z tym, produkt HEVASCOL może być stosowany w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne i musi być stosowany pod dokładnym nadzorem lekarza.

Nie wolno stosować produktu HEVASCOL w celu histerosalpingografii u pacjentki z podejrzeniem ciąży lub potwierdzoną ciążą.

Ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u matki po histerosalpingografii i możliwy długi okres półtrwania produktu w przypadku udanej ciąży wymagają monitorowania czynności tarczycy płodu i noworodka (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

W badaniach farmakokinetycznych wykazano przenikanie znaczącej ilości jodu do mleka matki po domięśniowym podaniu produktu HEVASCOL. Wykazano, że jod przenika do łożyska naczyniowego z przewodu pokarmowego niemowląt karmionych piersią, co może zakłócać u nich czynność tarczycy. Jako środek ostrożności należy przerwać karmienie na okres 12 do 24 godzin po podaniu produktu HEVASCOL.

Płodność

Zgodnie z danymi opublikowanymi w literaturze, u kobiet przechodzących histerosalpingografię z użyciem produktu HEVASCOL w ramach badania przyczyn bezpłodności obserwuje się większy wskaźnik przyszłych ciąż w porównaniu z kobietami przechodzącymi histerosalpingografię z użyciem jodowych środków kontrastowych rozpuszczalnych w wodzie. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych jest zależnych od dawki, w związku z czym należy stosować możliwie jak najmniejsze dawkowanie.

Zastosowanie produktu HEVASCOL powoduje reakcję na obce ciało z udziałem makrofagów i komórek olbrzymich typu obcego ciała i wystąpieniem wysięku w zatokach przynosowych, plazmocytozy i następnych zmian tkanki łącznej w węzłach chłonnych. Prawidłowe węzły chłonne tolerują zmniejszenie wydolności transportowej. W uprzednio uszkodzonych lub hipoplastycznych węzłach chłonnych zmiany takie mogą zaostriżyć zastój chłonki.

Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Reakcje takie mogą obejmować jeden lub więcej objawów występujących jednocześnie lub sukcesywnie i zwykle manifestują się w obrębie skóry, układu oddechowego i/lub układu krążenia; każdy z nich może być objawem ostrzegawczym rozwijającego się wstrząsu; w bardzo rzadkich przypadkach takie reakcje mogą doprowadzić nawet do zgonu.

Limfografia

W ciągu 24 godzin po badaniu można zaobserwować wzrost temperatury, a następnie gorączkę sięgającą od 38°C do 39°C.

Mogą wystąpić mikrozatory tłuszczowe, bezobjawowe lub z objawami klinicznymi. W bardzo rzadkich przypadkach mogą one przypominać wyglądem i wielkością zatory spowodowane materiałem ustrojowym. Na obrazach RTG płuc wyglądają jak punktowate lub płaskie zacielenia. Może dojść do przejściowego zwiększenia temperatury ciała. Zatory tłuszczowe występują częściej w przypadku przedawkowania lub zbyt dużej szybkości infuzji. Ich występowaniu sprzyjają nieprawidłowości anatomiczne, takie jak przetoki chłonno-żylnie lub zmniejszona zdolność wychwyty przez węzły chłonne (u pacjentów w podeszłym wieku lub po radioterapii, lub po leczeniu cytostatycznym).

Pacjenci z przeciekiem prawo-lewym w sercu lub z masywną zatorowością płucną są szczególnie zagrożeni wystąpieniem zatorowości tłuszczowej w mózgu.

Histerosalpingografia

W związku z histerosalpingografią może dojść do prowadzącego do zatorowości w mózgu lub w płucach przedostania się produktu do krążenia żylnego.

Typowe powikłania obejmują przejściową niewielką gorączkę, zwykle do 38°C, z towarzyszeniem bólu w miednicy.

Opisano występowanie zapalenia jajowodów lub zapalenia otrzewnej miednicy w przypadkach utajonego zakażenia po zabiegu. W rzadkich przypadkach występują takie reakcje, jak utworzenie ziarniniaka. Jednakże mogą być one poważne, bowiem wiążą się z ryzykiem perforacji.

Może wystąpić niedoczynność tarczycy, w szczególności u pacjentek z podkliniczną niedoczynnością tarczycy.

Chemoembolizacja przeztętnicza

Większość działań niepożądanych nie jest powodowanych przez produkt HEVASCOL, ale przez leki przeciwnowotworowe lub sam zabieg embolizacji.

Najczęstsze działania niepożądane terapeutycznej chemoembolizacji przeztętnicznej to zespół poembolizacyjny (gorączka, ból brzucha, nudności i wymioty) oraz przemijające zmiany wyników testów czynności wątroby. Działania te mogą być wywołane przez leki przeciwnowotworowe lub przez sam zabieg.

Działania niepożądane wymienione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania określoną przez następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana: zatorowość mózgu, encefalopatia wątrobowa ^a
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana: zaostrzenie obrzęku limfatycznego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana: zatorowość płucna, duszność, kaszel, obrzęk płuc ^a , wysięk opłucnowy ^a , zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a , niezakaźne zapalenie płuc ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana: wymioty, biegunka, nudności, zapalenie trzustki ^a , wodobrzusze ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana: zapalenie pęcherzyka żółciowego ^a , biloma ^a , niewydolność wątroby ^a , zawał wątroby ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana: gorączka, ból w miejscu wstrzyknięcia*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana: ropień wątroby ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana: martwica skóry ^a
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieznana: zespół poembolizacyjny ^a , przedostanie się produktu do krążenia żylnego ^b

* W miejsca wkłucia igły może wystąpić ból lub obrzęk. W większości przypadków jest to spowodowane wynaczynieniem środka kontrastowego. Działania te są zwykle przemijające i nie pozostawiają następstw.

^a W kontekście embolizacji (ang. *Trans-Arterial Embolisation*, TAE) lub chemoembolizacji przeztętnicznej (ang. *Trans-Arterial Chemo-Embolisation*, TACE).

^b W kontekście histerosalpingografii (HSG).

Dzieci i młodzież

Oczekiwany charakter działań niepożądanych związanych z produktem HEVASCOL jest taki sam, jak w przypadku działań opisywanych u dorosłych. Nie można oszacować częstości ich występowania na podstawie dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzenia wystąpienia reakcji niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do powikłań w obrębie układu oddechowego, serca lub mózgu, które mogą doprowadzić do zgonu. Mikrozatory występują częściej w przypadku przedawkowania. Łączna podana dawka produktu HEVASCOL nie może być większa niż 20 ml.

Leczenie przedawkowania ukierunkowane jest na szybkie wdrożenie leczenia objawowego i podtrzymywanie wszystkich czynności życiowych. Ośrodki wykonujące badania z użyciem środków kontrastowych muszą być wyposażone w leki i sprzęt do udzielania pomocy w nagłych sytuacjach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki kontrastowe; nierozpuszczalne w wodzie środki kontrastowe do badania RTG; kod ATC: V08AD01.

Atomy jodu związane z estrami etylowymi kwasów tłuszczowych z oleju makowego pochłaniają promieniowanie RTG. Działanie środka kontrastowego zależy od takiej zdolności pochłaniania.

Produktu HEVASCOL zastosowany w konwencjonalnej chemoembolizacji przez tętniczej (ang. *conventional Trans-Arterial Chemo-Embolisation*, cTACE) przez selektywne wstrzyknięcie do tętnicy wątrobowej umożliwia, jako oleisty środek kontrastowy, wizualizację i kontrolowanie zabiegu dzięki swoim właściwościom radiocieniującym, jako nośnik - rozcieńczenie i przetransportowanie leków przeciwnowotworowych do guzów raka wątrobowokomórkowego, a jako przejściowy środek embolizujący przyczynia się do embolizacji naczyń wywołanej podczas tego zabiegu. Zabieg cTACE, obejmujący selektywne wstrzyknięcie do tętnicy wątrobowej łączy w sobie lokoregionalne celowane działanie leku przeciwnowotworowego z działaniem martwicy niedokrwiennej spowodowanej przez podwójną embolizację dopływu tętniczego i wrotnego. Radiocieniujące właściwości produktu HEVASCOL oraz tropizm w kierunku guzów wątroby umożliwiają obrazowanie przez kilka miesięcy po zabiegu, zapewniając skuteczną kontrolę stanu pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu do naczynia chłonnego

Największa część środka kontrastowego akumuluje się w komórkach siateczkowatych węzłów chłonnych, gdzie wywołuje reakcję na ciało obce. Po zaledwie kilku dniach kropelki oleju są fagocytowane przez olbrzymie komórki wielojądrzaste.

Część wstrzykniętego środka kontrastowego trafia poprzez węzły chłonne do przewodu piersiowego, skąd trafia do krwioobiegu przez kąt żylny. Częsteczki środka kontrastowego zostają uwięzione w kapilarach płucnych, gdzie powodują mikrozatory tłuszczowe opisane powyżej.

Środek kontrastowy jest rozkładany w komórkach olbrzymich przez esterazę. Prowadzi to do powstania produktu rozkładu, jodku sodu, który jest wydalany przez nerki.

Los estru etylowego kwasu stearynowego pozostałego po usunięciu jodu jest nieznany.

Część środka kontrastowego, która dotrze do wątroby jest rozkładana przez esterazy komórek Kupffera (komórek gwiaździstych). Prowadzi to do powstania jodku sodu, który jest wydalany głównie przez nerki, ale także przez wątrobę i trzustkę. Resorpcja wstrzykniętego środka kontrastowego zachodzi w różnych tkankach i jamach organizmu, w małym ale stałym tempie. Tkanki organizmu są zdolne do rozszczepienia cząsteczek jodowanego estru i ich resorpcji w różnym stopniu.

Po selektywnym wstrzyknięciu dotętniczym

Jod jest eliminowany głównie z moczem. Po selektywnym wstrzyknięciu do tętnicy wątrobowej w celu przetętnicznej chemoembolizacji raka wątrobowokomórkowego stężenie produktu HEVASCOL w guzie jest znacząco większe niż w otaczającej go zdrowej tkance wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano, że w produkcie HEVASCOL rozpuszcza się polistyren; w związku z tym, tego produktu nie wolno podawać przy użyciu jednorazowych strzykawek z tego materiału. Produkt HEVASCOL należy podawać przy użyciu odpowiedniej szklanej strzykawki lub innego wyrobu, którego zgodność z produktem HEVASCOL została potwierdzona w badaniu. Należy przestrzegać aktualnych instrukcji stosowania takich wyrobów.

6.3 Okres ważności

3 lata

Mieszanie produktu z lekiem przeciwnowotworowym należy przygotować bezpośrednio przed użyciem i zużyć ją szybko po przygotowaniu (w ciągu 3 godzin).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać ampulkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła (typ I), profilowana taca, tekturowe pudełko.
Wielkość opakowania: 1 x 10 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Postać roztworu jest gotowa do bezpośredniego podania do naczynia chłonnego lub przetoki w ramach radiologii diagnostycznej.

Roztwór należy mieszać z pewnymi lekami przeciwnowotworowymi (patrz punkt 4.2) przed selektywnym podaniem przez cewnik wprowadzony do tętnicy wątrobowej w ramach zabiegu chemoembolizacji przez tętniczej.

Produkt należy podawać, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej na plecach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GUERBET
BP 57400
95943 ROISSY CDG CEDEX
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO