

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hevascol 480 mg I/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de soluție injectabilă conține 1280 mg de ulei etiodat echivalent a 480 mg de iod

Acest produs nu conține niciun excipient.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Descrierea medicamentului: lichid uleios, limpede de culoare galben deschis până la brun.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

În radiologia diagnostică:

- Vizualizarea vaselor și ganglionilor limfatici (limfangiadenografie) și a fistulelor (fistulografie) în scop diagnostic
- Histerosalpingografia la femei supuse unor examinări privind infertilitatea

În radiologia intervențională:

- Vizualizarea, localizarea și vectorizarea în timpul chemoembolizării transarteriale a carcinomului hepatocelular în stadiu intermediar, la pacienți adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

În radiologia diagnostică:

Limfangiadenografie

Injectarea Hevascol într-un vas limfatic periferic permite vizualizarea sistemului limfatic până la ductul toracic. O injecție cu o soluție colorantă sterilă adecvată pentru localizarea vaselor limfatice colectoare poate fi administrată înainte de injectarea Hevascol. Locurile frecvente de administrare includ partea dorsală a piciorului sau mâinii, în primul, al treilea sau al patrulea

spațiu interdigital. În urma denudării sub anestezie locală, vasele colorate sunt puncționate folosind o canulă specială; Hevascol trebuie injectat la pacientul aflat în decubit dorsal. Pentru administrarea lentă este necesară o pompă de perfuzie. Viteza de perfuzare nu trebuie să depășească 0,1 ml pe minut și trebuie adaptată pentru a transporta volumul respectiv la sistemul limfatic. Dacă apare durere la locul administrării trebuie redusă viteza de injectare. Fluxul mediului de contrast trebuie verificat printr-o radiografie pentru a permite detectarea precoce a extravazării sau a puncției incorecte. Perfuzarea trebuie încheiată odată ce se atinge nivelul celei de-a cincea vertebre lombare. Radiografiile realizate după finalizarea perfuzării (faza de umplere: limfangiogramă) și în ziua următoare (faza de depozitare: limfadenogramă) furnizează informații privind modificările morfologice ale vaselor limfatice și ale ganglionilor limfatici redați imagistic.

Doză recomandată

De regulă se administrează o doză maximă între 4 și 7 ml Hevascol per extremitate adulților pentru vizualizarea ganglionilor limfatici inghinali, iliaci și para-aortici. Acolo unde ganglionii limfatici sunt evident măriți, se injectează cel mult 10 ml per extremitate. Microemboliile uleioase de la nivelul plămânilor se pot observa pe o radiografie toracică începând cu o doză totală de peste 14 ml. Nu trebuie să se depășească doza totală maximă de 20 ml de mediu de contrast. În absența funcției de depozitare în ganglionii iliaci și para-aortici (în urma radioterapiei sau limfadenectomiei), doza trebuie înjumătățită.

Pentru imagistica ganglionilor limfatici axilari folosind partea dorsală a mâinii, sunt suficienți între 3 și 6 ml de Hevascol.

Vârstnici

Medicamentul trebuie administrat cu atenție la pacienții cu vârsta peste 65 de ani care prezintă patologii subiacente ale sistemului cardiovascular, respirator sau nervos. La pacienții cu insuficiență cardiorespiratorie trebuie ajustată doza sau trebuie anulată examinarea, deoarece o parte din medicament embolizează temporar în capilarele pulmonare.

Copii și adolescenți

Doza trebuie redusă proporțional la copii și pacienții subponderali. La copii mici cu vârste între 1 și 2 ani este suficientă o doză de 1 ml per extremitate.

Fistulografia

Cantitatea de mediu de contrast ce urmează să fie administrată trebuie stabilită înainte de examinare. Cantitatea de mediu de contrast se bazează pe dimensiunile estimate ale fistulei.

Pentru o singură examinare, Hevascol este administrat în general sub formă de doză unică.

Histerosalpingografia

Sub ghidaj fluoroscopic, injectați lent 2 ml Hevascol dintr-odată în cavitatea intrauterină până când se pune în evidență permeabilitatea trompei.

Volumul total ce trebuie injectat depinde de capacitatea cavității uterine și, de regulă, nu depășește 15 ml.

Doza de Hevascol pentru histerosalpingografie trebuie menținută cât mai scăzută posibil pentru a reduce la minim riscul de disfuncție tiroidiană.

În timpul histerosalpingografiei, agentul de contrast este injectat lent în canalul cervical printr-un cateter sau o canulă adecvată.

Dacă pacienta prezintă disconfort semnificativ, administrarea injecției trebuie întreruptă. Preferabil, examinarea ar trebui să fie efectuată în timpul fazei foliculare a ciclului menstrual.

În radiologia intervențională:

Chemoembolizarea transarterială a carcinomului hepatocelular

Administrarea trebuie realizată prin cateterizarea intra-arterială selectivă a arterei hepatice. Procedura trebuie realizată într-un serviciu de radiologie intervențională specific, dotat cu echipament adecvat. Doza de Hevascol depinde de extinderea leziunii, dar, de regulă, nu trebuie să depășească o doză totală de 15 ml la pacienții adulți.

Hevascol se poate amesteca cu medicamente anticancerogene cum ar fi cisplatina, doxorubicina, epirubicina și mitomicina.

Instrucțiunile și măsurile de precauție pentru utilizarea medicamentelor anticancerogene trebuie respectate cu strictețe.

Instrucțiuni pentru prepararea amestecului de Hevascol cu medicamentul anticanceros:

- Pregătiți două seringi, suficient de mari pentru a cuprinde volumul total de amestec. Prima seringă conține soluția cu medicamentul anticanceros, iar a doua seringă conține Hevascol.
- Atașați cele două seringi la un robinet cu 3 căi.
- Efectuați 15 - 20 de mișcări înapoi și înainte între cele două pistoane ale seringilor pentru a obține un amestec omogen. Se recomandă să începeți prin a împinge mai întâi pistonul de la seringă cu medicamentul anticanceros.
- Amestecul trebuie preparat la momentul utilizării și trebuie administrat imediat după preparare (în interval de 3 ore). Dacă este necesar în timpul procedurii radiologice intervenționale, amestecul poate fi omogenizat din nou așa cum se descrie mai sus.
- Când amestecul adecvat este gata, folosiți o seringă de 1 - 3 ml pentru a-l injecta în microcateter.
Procedura poate fi repetată o dată la 6 - 8 săptămâni, în funcție de răspunsul tumoral și de starea pacientului.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța Hevascol în chemoembolizarea transarterială a carcinomului hepatocelular nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

Vârstnici

Produsul trebuie administrat cu atenție specială la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani cu boli subiacente ale sistemului cardiovascular, respirator sau nervos.

O scădere a dozei administrate poate împiedica apariția emboliei pulmonare nedorite, care poate apărea în timpul chemoembolizării hepatice.

Mod de administrare

Hevascol trebuie administrat folosind o seringă adecvată din sticlă sau un alt dispozitiv medical testat într-un studiu și compatibil cu Hevascol. Trebuie respectate instrucțiunile de utilizare valabile aplicabile acestor dispozitive medicale (vezi pct. 6.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă (etilesteri ai acizilor grași iodați ai uleiului de semințe de mac)

- Hipertiroidism
- Pacienți cu leziuni traumatice, hemoragie sau sângerare recentă (risc de extravazare sau embolie)
- Bronhografie (ar umple rapid bronhiiolele și alveolele)
- Tuberculoză activă
- Pacienți cu boli sistemice severe

Contraindicații suplimentare specifice utilizării pentru histerosalpingografie:

- Sarcina
- Boală inflamatorie pelvină acută

Contraindicații suplimentare specifice utilizării pentru chemoembolizare transarterială:

- Administrarea intraarterială a unui amestec de Hevascol și medicamente anticanceroase folosite în tratamentul carcinomului hepatocelular poate avea efecte ischemice și toxice asupra căilor biliare. Prin urmare, dacă nu se poate efectua drenajul post-intervențional, tratamentul este contraindicat în ariile hepatice cu căile biliare dilatate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hevascol nu trebuie să fie administrat pe o cale de acces intravenoasă sau intratecală.

Există un risc de hipersensibilitate, independent de doza administrată.

Utilizarea Hevascol la pacienții cu limfedem primar trebuie evaluată cu deosebită atenție, deoarece există posibilitatea de agravare a edemului.

Atenționări

Limfografia

Embolizarea pulmonară apare la majoritatea pacienților în urma limfografiei cu Hevascol, deoarece o parte din agentul de contrast embolizează temporar capilarele pulmonare. Dovezile clinice privind o astfel de embolizare sunt restrânse, sunt, de obicei imediate, dar pot fi și întârziate, de la câteva ore la câteva zile și sunt, de regulă, trecătoare. Din acest motiv, dozele trebuie să fie adaptate sau examinarea trebuie anulată la pacienții cu funcție pulmonară afectată, insuficiență cardiorespiratorie sau suprasarcină cardiacă preexistentă pe partea dreaptă, în special la pacienții vârstnici. Doza injectată de Hevascol trebuie, de asemenea, redusă după chimioterapie sau radioterapie, deoarece ganglionii limfatici vor avea un volum redus considerabil și vor prelua doar o cantitate mică din mediul de contrast. Se recomandă asigurarea unui ghidaj radiologic sau radiosopic în timpul administrării injecției. Apariția invaziei pulmonare poate fi redusă la minim dacă se asigură confirmarea radiologică a injectării intralimfatice (mai degrabă decât venoasă) și dacă procedura este întreruptă atunci când mediul de contrast devine vizibil în ductul toracic sau se observă prezența obstrucției limfatice.

Hipersensibilitate

Toate mediile de contrast iodate pot cauza reacții de hipersensibilitate minore sau majore care pot pune în pericol viața. Aceste reacții de hipersensibilitate sunt de natură alergică (cunoscute drept reacții anafilactice dacă sunt grave) sau de natură non-alergică.

Acestea pot fi imediate (apar în decurs de 60 de minute) sau întârziate (apar ulterior timp de 7 zile). Reacțiile anafilactice pot apărea brusc și pot fi letale. Acestea sunt independente de doză, pot apărea chiar la prima administrare a medicamentului și sunt adeseori imprevedibile.

Echipamentul de resuscitare de urgență trebuie să fie disponibil imediat din cauza riscului de reacție majoră.

Pacienții care au prezentat deja o reacție în urma administrării anterioare de Hevascol sau care au un istoric de hipersensibilitate la iod au risc crescut să experimenteze o altă reacție la o nouă administrare a produsului și astfel sunt considerați pacienți la risc.

Trebuie acordată atenție specială pacienților cu istoric pozitiv de alergii sau astm.

Injecția de Hevascol poate agrava simptomele unui astm preexistent. La pacienții al căror astm nu este controlat prin tratament, decizia de utilizare a Hevascol trebuie luată după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Tiroida

Mediile de contrast iodate pot afecta funcționarea tiroidei din cauza conținutului de iod liber și pot duce la hipertiroidism la pacienții predispuși. Pacienții la risc sunt cei cu hipertiroidism latent și cei cu autonomie tiroidiană funcțională. Iodismul apare mai frecvent în cazul Hevascol comparativ cu derivații de iod organici solubili în apă.

Limfografia saturează tiroida cu iod timp de câteva luni și orice altă explorare a tiroidei ar trebui efectuată înainte de examinarea radiologică.

După injecția unui agent de contrast iodat, mai ales la pacienții cu gușă sau antecedente de disfuncție tiroidiană, există riscul fie de declanșare a unui episod de hipertiroidism, fie de inducere a hipotiroidismului. Există, de asemenea, un risc de hipotiroidism la nou-născuții care au primit sau la mamele acestora cărora li s-a administrat un agent de contrast iodat. Tulburările tiroidiene fetale (inclusiv gușa fetală) au fost raportate în urma expunerii materne la Lipiodol Ultra Fluide/medicament de referință (recomandat în histerosalpingografie) (vezi pct. 4.6). Screeningul pentru hipotiroidism ar trebui să fie efectuat în mod sistematic după administrarea medicamentului la nou-născuți și în mod special la prematuri prin evaluarea TSH și eventual FT4 liber, la 7 - 10 zile și la 1 lună de la administrarea medicamentului. Pacienții la risc trebuie să fie monitorizați cu atenție de către medicul lor endocrinolog în urma investigației efectuată cu un agent de contrast iodat.

Funcția tiroidiană trebuie să fie verificată cu atenție în urma unei investigații în care s-a folosit Hevascol pentru a descoperi apariția hipotiroidismului, în special la pacienții cu hipotiroidism subclinic. Determinarea TSH și FT4 trebuie efectuată anterior examinării pentru a se identifica pacienții deja la risc pentru hipotiroidism.

Atunci când se utilizează în histerosalpingografie la pacientele cu risc de hipotiroidism, funcția tiroidei trebuie urmărită cu atenție timp de câteva luni ulterior procedurii și pacientele trebuie să fie supravegheate pentru o posibilă apariție a hipotiroidismului. Pentru a reduce la minim riscul posibil de disfuncție tiroidiană, doza de Hevascol trebuie menținută cât mai scăzută posibil.

Histerosalpingografia

Intravazarea poate apărea în timpul histerosalpingografiei și poate determina o embolie pulmonară sau cerebrală severă în orele care urmează procedurii. Procedura de histerosalpingografie folosind Hevascol trebuie oprită imediat dacă se suspectează sau se confirmă intravazarea.

Pacienta trebuie supravegheată cu atenție pentru complicații ale emboliei de către medicul curant care, de asemenea, va stabili și controalele adecvate.

Chemoembolizarea transarterială

Chemoembolizarea transarterială nu este recomandată la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (scor Child-Pugh ≥ 8), boală hepatică avansată, invazie macroscopică și/sau extensie tumorală extrahepatică.

Procedura intraarterială hepatică poate fi cauză de insuficiență hepatică ireversibilă la pacienții cu tulburări funcționale hepatice grave și/sau care sunt supuși unor sesiuni multiple la intervale apropiate. Când extensia tumorii depășește 50% din ficat, bilirubina depășește 2 mg/dl, lactat dehidrogenaza depășește 425 mg/dl, aspartat aminotransferaza depășește 100 IU/l și ciroza este decompensată se asociază mortalitate crescută post-procedurală.

Varicele esofagiene trebuie monitorizate cu atenție deoarece se pot rupe imediat după tratament. Dacă se identifică risc de rupere trebuie efectuată sclerografia/ligaturarea endoscopică înainte de procedura de chemoembolizare transarterială.

Insuficiența renală indusă de agenții de contrast iodați trebuie prevenită sistematic prin rehidratarea corectă înainte și după chemoembolizarea transarterială a carcinomului hepatocelular. Riscul de suprainfecție în zona tratată este de regulă prevenit prin administrarea de antibiotice.

Complicații embolice și trombotice

Migrarea necontrolată a esterilor etilici ai acizilor grași iodați din uleiul de semințe de mac Guerbet în sistemul arteriovenos poate induce obliterarea temporară a vaselor mici (embolie grăsoasă) în diferite organe. Dovezile unei astfel de embolizări sunt rare, de regulă imediate, dar pot fi, de asemenea, și întârziate, apărând după câteva ore sau zile și, de regulă, sunt temporare. Cele mai raportate localizări ale unui astfel de eveniment includ embolia pulmonară, embolia cerebrală (care ar putea duce la infarct cerebral) și embolie cutanată (care ar putea duce la necroză cutanată). Pacienții trebuie avertizați în legătură cu posibilele semne de embolie și trebuie să ia legătura cu medicul sau cu spitalul dacă apar orice fel de simptome.

Precauții de utilizare

Hipersensibilitate

Înainte de examinare:

Identificați pacienții la risc cu ajutorul unor întrebări precise referitoare la antecedentele lor.

Corticosteroizii și antihistaminicele H1 au fost propuse ca și premedicație la pacienții cu cel mai mare risc de reacții de intoleranță (pacienți cunoscuți cu intoleranță la un agent de contrast). Totuși, acestea nu previn apariția unui șoc anafilactic sever sau letal.

Pe tot parcursul examinării trebuie să se asigure următoarele:

- supraveghere medicală
- menținerea accesului venos

După examinare:

După administrarea unui agent de contrast, pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 30 de minute, deoarece majoritatea efectelor nedorite grave apar în acest interval de timp.

Pacientul trebuie avertizat cu privire la posibilitatea de apariție a unor reacții alergice întârziate (care apar timp de până la șapte zile de la administrare) (vezi pct. 4.8, Reacții adverse).

Chemoembolizarea transarterială

Agenții de contrast iodati pot induce o deteriorare tranzitorie a funcției renale sau pot exacerba o insuficiență renală preexistentă. Măsurile de prevenție sunt următoarele:

- Identificați pacienții la risc, și anume pacienții deshidratați sau cu insuficiență renală, diabet, insuficiență cardiacă severă, gamapati monoclonală (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenstrom), istoric de insuficiență renală după administrare de agent de contrast iodat, copii cu vârsta sub 1 an și pacienți vârstnici cu ateromatoză.
- Hidratați pacientul înainte și după examinare.
- Evitați utilizarea asociată a medicamentelor nefrotoxice. Dacă această asociere este necesară, trebuie să se supravegheze intensiv, prin analize de laborator, funcția renală. Medicamente de interes sunt în special aminoglicozide, organoplatine, metotrexat în doze mari, pentamidină, foscarnet și anumite antivirale [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomicina, amfotericina B, imunosupresoare cum ar fi ciclosporina, tacrolimus sau ifosfamida.
- Lăsați să treacă cel puțin 48 de ore între examinările sau intervențiile radiologice cu un agent de contrast iodat injectabil sau amânați examinările sau intervențiile ulterioare până când funcția renală revine la normal.
- Verificați acidoza lactică la pacienți diabetici tratați cu metformin prin monitorizarea creatininei serice. Funcție renală normală: întrerupeți metforminul înainte și timp de cel puțin 48 de ore după administrarea agentului de contrast sau până când funcția renală revine la normal.

Funcția renală anormală: Metformin este contraindicat. În caz de urgență, dacă examinarea este necesară, trebuie să se adopte măsuri de precauție, și anume opriți administrarea metformin, hidratați pacientul, supravegheați funcția renală și testați semnele de acidoză lactică.

Bolile asociate cardiovasculare și/sau pulmonare trebuie evaluate înainte de inițierea procedurii de chemoembolizare transarterială.

Diverse

Injecția în anumite fistule necesită cea mai mare atenție, pentru a se evita perforarea oricărui vas, având în vedere riscul de embolie grăsoasă. Trebuie avută grijă să nu se injecteze Hevascol în zonele sângerânde sau cu leziuni.

Indicațiile de utilizare ale Hevascol trebuie evaluate cu atenție la pacienți cu limfedem primar, deoarece această boală poate fi agravată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu alte medicamente

- Metformin

La pacienții diabetici, administrarea intraarterială a Hevascol poate duce la acidoză lactică indusă de funcția renală diminuată. La pacienții supuși chemoembolizării transarteriale, metforminul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de examinare și reluat cel mai devreme la 2 zile după procedură.

Asocieri care trebuie luate în considerare

- Beta-blocante, substanțe vasoactive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină

Aceste medicamente reduc eficacitatea medicamentelor folosite în timpul reacțiilor anafilactice la substanțele de contrast (medicamente cu mecanisme de compensare cardiovasculară în oscilații ale tensiunii arteriale). Medicii trebuie să cunoască acest aspect înainte de a administra Hevascol și trebuie să existe echipament adecvat de resuscitare disponibil.

- Diuretice

Deoarece diureticele pot provoca deshidratare, riscul de insuficiență renală acută este crescut, în special atunci când se administrează doze mari de agent de contrast.

Precauții de utilizare: rehidratare înainte de administrarea intraarterială de Hevascol.

- Interleukina-2

Riscul de dezvoltare a unei reacții la agenții de contrast este crescut, în cazul unui tratament anterior cu interleukină II (pe cale intravenoasă): erupție cutanată tranzitorie sau, mult mai rar, hipotensiune, oligurie sau chiar insuficiență renală.

Interferența cu testele de diagnostic

Deoarece Hevascol rămâne în organism timp de câteva luni, testele diagnostice ale tiroidei pot fi neconcordante un interval de până la doi ani în urma unei limfografii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-a demonstrat siguranța Hevascol în timpul sarcinii. Utilizarea Hevascol în timpul sarcinii are ca efect transferul de iod, care probabil interferează cu funcția tiroidiană a fătului. Deși această anormalitate este temporară, ea reprezintă un posibil risc de leziune cerebrală și hipotiroidism permanent, astfel că este necesară monitorizarea funcției tiroidiene și supravegherea medicală atentă a nou-născutului.

Prin urmare, Hevascol trebuie utilizat în sarcină numai dacă este absolut necesar și sub supraveghere medicală strictă.

Hevascol nu trebuie utilizat pentru histerosalpingografie în cazul suspiciunii unei sarcini sau a unei sarcini confirmate.

Apariția hipotiroidismului matern în urma procedurii de histerosalpingografie și timpul de înjumătățire prelungit al medicamentului în eventualitatea unei sarcini reușite necesită supravegherea funcției tiroidiene a fătului și a nou-născutului (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Studiile farmacocinetice au identificat o excreție semnificativă de iod în laptele matern în urma administrării intramusculare a Hevascol. S-a dovedit că iodul trece în patul vascular prin tractul digestiv al nou-născuților alăptați și acest lucru ar putea interfera cu funcționarea tiroidei acestora. Ca măsură preventivă, alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 - 24 de ore în urma administrării Hevascol.

Fertilitatea

Conform literaturii de specialitate publicate, femeile care au fost supuse unei histerosalpingografii cu Hevascol în contextul unei examinări privind infertilitatea au demonstrat o incidență mai mare a sarcinilor ulterioare comparativ cu femeile care au fost

supuse unei histerosalpingografii cu medii de contrast cu iod solubile în apă. Nu se cunoaște mecanismul de bază.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost investigate efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse sunt asociate dozei și, prin urmare, dozele trebuie menținute cât mai scăzute posibil.

Utilizarea Hevascol induce o reacție de corp străin cu formare de macrofage, celule gigante de corp străin și apariția de catar sinusal, plasmacitoză și modificări ulterioare ale țesutului conjunctiv la nivelul ganglionilor limfatici. Ganglionii limfatici sănătoși tolerează consecințele capacității de transport reduse rezultate. La ganglionii limfatici afectați anterior sau hipoplastici, aceste modificări pot agrava staza limfatică existentă.

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate. Aceste reacții pot implica unul sau mai multe efecte, care apar concomitent sau succesiv, și de regulă includ manifestări cutanate, respiratorii și/sau cardiovasculare, fiecare dintre acestea putând fi un semn de avertizare a șocului incipient și, în cazuri foarte rare, se pot dovedi chiar letale.

Limfografia

O creștere a temperaturii corporale urmată de febră cu temperatură de 38 până la 39C poate fi observată în timpul celor 24 de ore după examinare.

Poate apărea microembolia grăsoasă, cu sau fără simptome clinice. În cazuri foarte rare, embolii grăsoși pot fi asemănători ca aspect și dimensiune cu fragmentele organice embolizate. Apar ca opacități punctiforme sau întinse pe radiografiile pulmonare. Pot apărea creșteri tranzitorii ale temperaturii. Microembolii grăsoși apar mai frecvent în urma depășirii dozei de agent de contrast sau a unei perfuzări excesiv de rapide. Sunt favorizați de malformațiile anatomice, cum ar fi fistulele limfovenoase sau capacitatea de absorbție scăzută a ganglionilor limfatici (la vârstnici sau după radioterapie sau terapie cu citostatice). Pacienții cu șunt cardiac dreapta - stânga și cei cu embolie pulmonară masivă sunt în mod particular expuși riscului de microemboli grăsoși cerebrali.

Histerosalpingografia

Intravazarea venoasă care conduce la embolie cerebrală sau embolie pulmonară poate apărea odată cu histerosalpingografia.

Complicațiile frecvente includ febră ușoară temporară, de regulă până la 38C, însoțită de durere pelvină.

Episoadele de salpingită sau peritonită pelviană au fost descrise în cazurile de infecție latentă care a urmat după procedură. Reacțiile de hipersensibilitate de tipul formării de granuloame sunt rare. Cu toate acestea, ele pot fi grave, deoarece implică risc de perforație.

Poate apărea hipotiroidismul, în special la pacientele cu hipotiroidism subclinic.

Chemoembolizarea transarterială

Majoritatea reacțiilor adverse nu sunt determinate de Hevascol în sine, ci se datorează medicamentelor anticanceroase sau embolizării în sine.

Cele mai frecvente reacții adverse apărute în urma tratamentului prin chemoembolizare transarterială sunt sindromul postembolizare (febră, durere abdominală, greață, vărsături) și

modificările tranzitorii ale analizelor privind funcția hepatică. Aceste reacții pot fi induse de medicamentele împotriva cancerului sau doar de intervenție.

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasa de aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență: reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Necunoscută: Hipersensibilitate, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă
Tulburări endocrine	Necunoscută: Hipotiroidism, hipertiroidism
Tulburări ale sistemului nervos	Necunoscută: Embolie cerebrală, encefalopatie hepatică ^a
Tulburări vasculare	Necunoscută: Agravarea limfedemului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Necunoscută: Embolie pulmonară, dispnee, tuse, edem pulmonar ^a , efuziune pleurală ^a , sindrom de detresă respiratorie acută ^a , pneumonie ^a
Tulburări gastrointestinale	Necunoscută: Vărsături, diaree, greață, pancreatită ^a , ascită ^a
Tulburări hepatobiliare	Necunoscută: Colecistită ^a , bilom ^a , insuficiență hepatică ^a , infarct hepatic ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Necunoscută: Febră, durere la locul de injectare*
Infecții și infestare	Necunoscută: Abces hepatic ^a
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Necunoscută: Necroză cutanată ^a
Rănire, intoxicație și complicații procedurale	Necunoscută: Sindrom post-embolizare ^a , Intravazare venoasă ^b

* Durere sau umflare la locul de injectare. În majoritatea cazurilor, acest lucru este determinat de extravazarea agentului de contrast. De regulă, aceste reacții sunt tranzitorii și fără consecințe.

^a în contextul ETA sau CETA

^b în contextul HSG

Copii și adolescenți

Natura preconizată a reacțiilor nedorite legate de Hevascol este aceeași cu cea a reacțiilor raportate la adulți. Frecvența lor nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la complicații respiratorii, cardiace sau cerebrale, care pot fi fatale. În contextul supradozării, microemboliile pot apărea mult mai frecvent.

Doza totală de Hevascol administrată nu trebuie să depășească 20 ml.

Tratamentul supradozajului este direcționat spre o inițiere promptă a tratamentului simptomatic și sprijinirea funcțiilor vitale. Centrele unde se efectuează examinări cu mediu de contrast trebuie prevăzute cu medicamente și echipamente pentru ajutor de urgență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agent de contrast; agent de radiocontrast insolubil în apă; codul ATC: V08AD01.

Atomii de iod legați la etilesterii acizilor grași din uleiul de semințe de mac absorb razele X. Efectul de contrast depinde de această capacitate de absorbție.

Folosit în chemoembolizarea transarterială convențională (CETCe), prin injectare hepatică intraarterială selectivă, Hevascol permite, în calitate de agent de contrast uleios, vizualizarea și controlarea procedurii datorită proprietăților sale de opacifiere, în calitate de vehicul, transportarea și eluțiunea medicamentelor anticanceroase în ganglionii carcinomului hepatocelular și, în calitate de embol cu durată scurtă de viață, contribuie la embolizarea vasculară indusă în timpul procedurii. Ca procedură de injectare hepatică intraarterială selectivă, CETCe combină efectul de terapie anticanceroasă țintită loco-regional cu efectul necrozei ischemice indusă de dubla embolizarea arterio-portală. Proprietățile de opacifiere ale Hevascol și tropismul pentru tumorile hepatice permit efectuarea controlului imagistic post-procedural eficace în cursul lunilor următoare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea intralimfatică

Cea mai mare porțiune a mediului de contrast se acumulează în reticulul ganglionului limfatic unde induce o reacție la prezența unui corp străin. Picăturile de ulei sunt supuse fagocitozei de către celulele gigante multinucleate numai după câteva zile.

O parte din mediul de contrast injectat pătrunde în ductul toracic prin ganglionii limfatici; de unde ajunge în circulație prin unghiul venos stâng (angulus venosus). Particulele de mediu de contrast rămân blocate în capilarele pulmonare unde produc microemboliile grăsoase descrise mai sus.

Mediul de contrast este degradat în celule gigante de către esterază. Acest lucru duce la formarea produsului de degradare iodură de sodiu, care este excretată pe cale renală.

Nu se cunoaște ce se întâmplă cu etilesterii acidului stearic rămași după eliminarea iodului.

Proporția de mediu de contrast care ajunge în ficat este degradată prin esterazele histiocitelor stelate Kupffer. Acestea produc iodură de sodiu, care este excretată în principal prin rinichi,

dar, de asemenea, și prin ficat și pancreas. Resorbția mediului de contrast injectat are loc în diferite țesuturi și cavități ale corpului foarte lent, dar constant. Țesuturile din corp pot fragmenta molecula de ester substituit cu iod și îl pot resorbi în diferite grade.

După injectarea intraarterială selectivă

Iodul este eliminat în mod special pe cale urinară. După injectarea selectivă în artera hepatică pentru chemoembolizarea transarterială a carcinomului hepatocelular, Hevascol este semnificativ mai concentrat în tumoră decât în țesutul hepatic sănătos din jur.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc deosebit pentru oameni, pe baza studiilor convenționale privind farmacologia de siguranță, toxicologia pentru o doză unică și repetată, genotoxicitatea și toxicitatea pentru reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu există.

6.2 Incompatibilități

S-a dovedit că Hevascol dizolvă polistirenul; din acest motiv nu trebuie utilizate seringi de unică folosință fabricate din acest material pentru administrarea acestui medicament. Hevascol trebuie administrat folosind o seringă corespunzătoare din sticlă sau un alt dispozitiv medical testat și confirmat compatibil cu Hevascol. Trebuie respectate instrucțiunile de utilizare valabile aplicabile acestor dispozitive.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Amestecul de medicament cu medicamente anticancer trebuie preparat la momentul utilizării și trebuie utilizat imediat după preparare (în decurs de 3 ore).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra fiola în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă (tip I) transparentă, tăviță formată, cutie.
Dimensiuni ambalaj: 1 x 10 ml

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția are o formulă care poate fi utilizată direct pentru administrare într-un vas limfatic sau o fistulă în radiologia diagnostică.

Soluția trebuie amestecată cu anumite medicamente împotriva cancerului (vezi pct. 4.2) înainte de administrarea prin cateterism intraarterial selectiv al arterei hepatice în procedura de chemoembolizare transarterială.

Trebuie administrat pacientului aflat în decubit dorsal.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GUERBET
BP 57400
95943 ROISSY CDG CEDEX
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14619/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022