

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Hevascol 480 mg I/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 1280 mg etilestrov jodiranih maščobnih kislin (etiodiziranega olja), kar ustreza 480 mg joda.

Zdravilo ne vsebuje pomožnih snovi.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Opis zdravila: bistra oljnata tekočina blede rumene do jantarne barve.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Diagnostična radiologija:

- vizualizacija limfnih žil in bezgavk (limfangioadenografija oziroma limfografija) in fistul (fistulografija) za diagnostične namene;
- histerosalpingografija pri ženskah, ki so na pregledu zaradi neplodnosti.

Intervencijska radiologija:

- vizualizacija, lokalizacija in vektorizacija med transarterijsko kemoembolizacijo hepatocelularnega karcinoma v vmesni fazi pri odraslih bolnikih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### **Diagnostična radiologija:**

##### Limfangioadenografija

Injekcija zdravila Hevascol v periferno limfno žilo omogoča vizualizacijo limfnega sistema vse do torakalnega duktusa. Pred injiciranjem zdravila Hevascol lahko damo injekcijo ustrezne sterilne raztopine za barvanje za lokalizacijo limfnega drenažnega žilja. Pogosta mesta za dajanje vključujejo hrbtišče stopala ali roke, v prvi, tretji ali četrti prostor med prsti. Po disekciji v lokalni anesteziji se obarvane žile preluknjajo s posebno kanilo; zdravilo Hevascol je treba bolniku injicirati v ležečem položaju. Za počasno dajanje je potrebna

infuzijska črpalka. Hitrost infundiranja ne sme presegati 0,1 ml na minuto in mora biti prilagojena transportni zmogljivosti limfnega sistema. Če se na mestu dajanja pojavi bolečina, je treba hitrost injiciranja zmanjšati. Za zagotavljanje zgodnjega odkrivanja ekstravazacije ali nepravilne punkcije je treba pretok kontrastnega sredstva preveriti z radiografijo. Infuzijo je treba prekiniti, ko je dosežena raven petega ledvenega vretenca. Rentgenski posnetki, posneti po koncu infundiranja (faza polnjenja: limfangiogram) in naslednji dan (faza shranjevanja: limfadenogram), zagotavljajo informacije o morfoloških spremembah posnetih limfnih žil in bezgavk.

#### *Priporočeno odmerjanje*

Odraslim se na splošno daje največ med 4 ml in 7 ml zdravila Hevascol na okončino za vizualizacijo dimeljskih, iliakalnih in paraaortnih bezgavk. Pri očitno povečanih bezgavkah se na okončino injicira do 10 ml. Oljne mikroembolije v pljučih je mogoče opaziti na rentgenskem posnetku prsnega koša, od skupnega odmerka nad 14 ml naprej. Največjega skupnega odmerka 20 ml kontrastnega sredstva se ne sme preseči. V odsotnosti shranjevalne funkcije iliakalnih in paraaortnih bezgavk (po radioterapiji ali limfadenektomiji) je treba odmerek zmanjšati za polovico.

Za slikanje pazdušnih bezgavk z uporabo hrbtišča roke zadostuje od 3 ml do 6 ml zdravila Hevascol.

#### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, ki imajo osnovne patologije srčno-žilnega, dihalnega ali nevrološkega sistema, je treba zdravilo uporabljati previdno. Pri bolnikih s kardiorespiratorno insuficienco je treba odmerek prilagoditi ali samo preiskavo odpovedati, ker bo del zdravila začasno emboliziral pljučne kapilare.

#### *Pediatrična populacija*

Odmerek je treba sorazmerno zmanjšati tudi pri otrocih in bolnikih s premajhno telesno maso. Pri dojenčkih, starih od 1 in 2 leti, zadošča odmerek 1 ml na okončino.

#### Fistulografija

Količino kontrastnega sredstva, ki jo je treba dati, je treba določiti pred preiskavo. Količina kontrastnega sredstva je odvisna od ocenjenih dimenzij fistule.

Za enkratni pregled se običajno uporabi enkratni odmerek zdravila Hevascol.

#### Histerosalpingografija

V intrauterino votlino je treba pod fluoroskopskim vodenjem naenkrat počasi injicirati 2 ml zdravila Hevascol, dokler se ne ugotovi prehodnost jajcevodov.

Skupna količina, ki jo je treba injicirati, je odvisna od prostornine maternične votline, in običajno ne bo presegala 15 ml.

Odmerek zdravila Hevascol za histerosalpingografijo mora biti čim manjši, da se zmanjša možno tveganje za disfunkcijo žleze ščitnice.

Med histerosalpingografijo se zdravilo počasi injicira v cervikalni kanal maternice skozi ustreznega kateter ali kanilo.

Z injiciranjem je treba prenehati, če bolnica občuti znatno nelagodje.

Pregled je najbolje opraviti v folikularni fazi menstrualnega ciklusa.

## **Intervencijska radiologija:**

### Transarterijska kemoembolizacija hepatocelularnega karcinoma

Dajanje poteka s selektivno intraarterijsko kateterizacijo jetrne arterije. Postopek je treba izvesti v običajnem interventnem radiološkem okolju z ustrezno opremo. Odmerek zdravila Hevascol je odvisen od obsega lezije, vendar pri odraslem bolniku običajno ne sme presežati odmerka 15 ml.

Zdravilo Hevascol se lahko meša z zdravili za zdravljenje raka, kot so cisplatin, doksorubicin, epirubicin in mitomicin.

Strogo je treba upoštevati navodila in previdnostne ukrepe za uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Navodila za pripravo mešanice zdravila Hevascol z zdravilom za zdravljenje raka:

- Pripravite dve dovolj veliki brizgi, da bo vsaka lahko vsebovala celotno količino mešanice. Prva brizga vsebuje raztopino zdravila za zdravljenje raka, druga brizga pa zdravilo Hevascol.
- Ti dve brizgi povežite z nastavkom, ki ima 3 priključke/izvodila (»3-way stopcock«).
- Izvedite 15 do 20 potiskov naprej in nazaj med obema brizgama, da dobite homogeno mešanico. Priporočljivo je začeti tako, da naprej potisnete vsebino iz brizge, ki vsebuje zdravilo za zdravljenje raka.
- Mešanico je treba pripraviti ob času uporabe in jo je treba uporabiti takoj po pripravi (v 3 urah). Če je to potrebno med posegom intervencijske radiologije, je mogoče mešanico ponovno homogenizirati, kot je opisano zgoraj.
- Po pridobitvi ustrezne mešanice, uporabite 1 ml do 3 ml brizgo za injiciranje v mikrokater.

Postopek se lahko ponovi vsakih 6 do 8 tednov, odvisno od odziva tumorja in bolnikovega stanja.

### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost zdravila Hevascol pri transarterijski kemoembolizaciji hepatocelularnega karcinoma pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let z osnovnimi boleznimi srčno-žilnega, dihalnega ali živčnega sistema, je treba zdravilo uporabljati s posebno previdnostjo.

Zmanjšanje uporabljenega odmerka lahko prepreči neciljno pljučno embolijo, ki se lahko pojavi med jetrno kemoembolizacijo.

### Način uporabe

Zdravilo Hevascol je treba dajati s primerno stekleno brizgo ali drugim pripomočkom, za katerega je bila opravljena študija, ki potrjuje združljivost z zdravilom Hevascol. Upoštevati je treba veljavna navodila za uporabo, ki veljajo za te pripomočke (glejte poglavje 6.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino (etilestri jodiranih maščobnih kislin iz olja makovih semen)
- hipertiroidizem
- bolniki s travmatskimi poškodbami, nedavno hemoragijo/krvavitvijo (tveganje ekstravazacije ali embolije)

- bronhografija (ker bi se bronhioli in alveoli zelo hitro napolnili)
- aktivna tuberkuloza
- bolniki s hudimi sistemskimi boleznimi

Dodatne kontraindikacije, specifične za uporabo pri histerosalpingografiji:

- nosečnost
- akutna medenična vnetna bolezen

Dodatne kontraindikacije, specifične za uporabo pri transarterijski kemoembolizaciji:

- Intraarterijsko dajanje kombinacije zdravila Hevascol in zdravil za zdravljenje raka, ki se uporabljajo pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma, ima lahko ishemične in toksične učinke na žolčevode. Zato je zdravljenje v jetrni regiji pri razširjenih žolčevodih kontraindicirano, če drenaže po intervenciji ni mogoče izvesti.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Hevascol se ne sme dajati po intravenski ali intratekalni poti.

Ne glede na uporabljeni odmerek obstaja tveganje za preobčutljivost.

Uporabo zdravila Hevascol pri bolnikih s primarnim limfedemom je treba skrbno pretehtati, saj obstaja možnost poslabšanja edema.

#### **Opozorila**

##### Limfografija

Po limfografiji z zdravilom Hevascol se pljučna embolija pojavi pri večini bolnikov, ker del zdravila začasno embolizira pljučne kapilare. Klinični dokazi o takšni embolizaciji niso pogosti in se običajno pojavijo takoj, vendar pa lahko kasnije od nekaj ur do nekaj dni; običajno sočasne narave. Zaradi tega je treba pri osebah z okvarjenim pljučnim delovanjem, kardiorespiratorno insuficienco ali obstoječo desnostransko preobremenitvijo srca, zlasti pri starejših bolnikih, odmerke prilagoditi ali pregleda ne opraviti. Injicirani odmerek zdravila Hevascol je treba zmanjšati tudi po kemoterapiji ali radioterapiji, saj se bo volumen bezgavke znatno zmanjšal in bo privzel le majhno količino kontrastnega sredstva. Med dajanjem injekcije je priporočljivo zagotoviti radiološko ali radioskopsko vodenje. Pojav pljučne invazije je mogoče minimizirati, če je zagotovljena radiografska potrditev intralimfatnega (in ne venskega) injiciranja in se postopek prekine, ko postane sredstvo vidno v torakalnem duktusu ali ob opaženi prisotnosti limfne obstrukcije.

##### Preobčutljivost

Vsa jodirana kontrastna sredstva lahko povzročijo manjše ali znatne reakcije preobčutljivosti, ki so lahko smrtno nevarne. Te preobčutljivostne reakcije so alergijske narave (znane kot anafilaktične reakcije, če so resne) ali nealergijske narave.

Lahko nastopijo takoj (v 60 minutah) ali zakasnelo (v 7 dneh). Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo nenadoma in so lahko usodne. Niso odvisne od odmerka in se lahko pojavijo takoj po prvem dajanju zdravila, pogosto pa jih ni mogoče napovedati.

Zaradi tveganja za pojav znatne reakcije mora biti takoj na voljo oprema za oživljanje v nujnem primeru.

Bolniki, ki so po predhodnem dajanju zdravila Hevascol že imeli reakcijo ali imajo preobčutljivost na jod v anamnezi, so pri ponovni uporabi zdravila izpostavljeni povečanemu tveganju za drugo reakcijo in se jih zato obravnava kot bolnike pri katerih obstaja tveganje.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s pozitivno anamnezo alergije ali astme.

Injiciranje zdravila Hevascol lahko poslabša simptome obstoječe astme. Pri bolnikih, pri katerih astma ni nadzorovana z zdravljenjem, se je treba odločiti glede uporabe zdravila Hevascol po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

### Ščitnica

Jodirana kontrastna sredstva lahko zaradi vsebnosti prostega joda vplivajo na delovanje ščitnice in lahko pri nagnjenih bolnikih povzročijo hipertiroidizem. Bolniki pri katerih obstaja tveganje so tisti z latentnim hipertiroidizmom in tisti s funkcionalno avtonomijo ščitnice. Jodizem se pogosteje pojavlja pri uporabi zdravila Hevascol kot pri uporabi vodotopnih organskih derivatov joda.

Limfografija nasiči ščitnico z jodom za več mesecev, zato je morebitne preiskave ščitnice treba opraviti pred to radiološko preiskavo.

Po injiciranju jodiranega kontrastnega sredstva, zlasti pri bolnikih z golšo ali bolnikih z motnjami delovanja ščitnice v anamnezi, obstaja tveganje za pojav epizode hipertiroidizma ali razvoj hipotiroidizma. Tveganje za hipotiroidizem obstaja tudi pri novorojenčkih, ki so jodirano kontrastno sredstvo prejeli ali so mu bili izpostavljeni prek matere. Po izpostavljenosti matere zdravilu, ki je vsebovalo etilestre jodiranih maščobnih kislin, so poročali o motnjah ščitnice pri fetusu (vključno s fetalno golšo) (kot je bilo razvidno iz histerosalpingografije) (glejte poglavje 4.6). Pri tej populaciji je treba po uporabi zdravila pri novorojenčkih, zlasti nedonošenčkih, sistematsko izvajati presejalne preglede, glede morebitnega pojava hipotiroidizma, z določanjem tirotropina (TSH - tiroideo stimulirajoči hormon) in morebitnega prostega tiroksina (pT4), in sicer 7 do 10 dni in nato 1 mesec po dajanju zdravila.

Bolnike pri katerih obstaja tveganje mora po preiskavi z jodiranim kontrastnim sredstvom skrbno spremljati endokrinolog.

Po preiskavi z zdravilom Hevascol je treba delovanje ščitnice skrbno raziskati, da se odkrije morebiten razvoj hipotiroidizma, zlasti pri bolnikih s subkliničnim hipotiroidizmom. Za opredelitev bolnikov, pri katerih že obstaja tveganje za hipotiroidizem, je treba pred preiskavo izmeriti vrednosti TSH in pT4.

Pri uporabi med histerosalpingografijo pri bolnicah, pri katerih obstaja tveganje za hipotiroidizem, je treba delovanje ščitnice skrbno spremljati več mesecev po preiskavi in bolnice spremljati glede morebitnega razvoja hipotiroidizma. Za zmanjšanje možnega tveganja za disfunkcijo ščitnice na najmanjšo raven je treba uporabiti čim manjši odmerek zdravila Hevascol.

### Histerosalpingografija

Med histerosalpingografijo lahko pride do intravazacije, ki lahko v urah, ki sledijo posegu, povzroči hudo pljučno ali možgansko embolijo. Postopek histerosalpingografije z uporabo zdravila Hevascol je treba pri sumu na intravazacijo ali potrjeni intravazaciji takoj prekiniti. Bolnico mora lečeči zdravnik skrbno spremljati glede emboličnih zapletov, lečeči zdravnik pa se bo odločil tudi o ustrezni nadaljnji oskrbi.

### Transarterijska kemoembolizacija

Transarterijska kemoembolizacija ni priporočljiva pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo (ocena po Child-Pughu  $\geq 8$ ), napredovalo jetrno disfunkcijo, makroskopsko invazijo in/ali tumorjem, ki se je razširil zunaj jeter.

Intraarterijski poseg v jetrih lahko povzroči nepopravljivo jetrno insuficienco pri bolnikih s hudo okvaro jeter in/ali tistih, pri katerih si tesno sledi več preiskav. Več kot 50-odstotna nadomestitev jeter s tumorjem, raven bilirubina večja od 2 mg/dl, raven laktat dehidrogenaze večja od 425 mg/dl, raven aspartat aminotransferaze večja od 100 i.e./l in dekompenzirana ciroza so bili opisani kot povezani s povečano umrljivostjo po opravljeni preiskavi.

Varice požiralnika je treba skrbno spremljati, saj lahko takoj po zdravljenju počijo. Pri dokazanem tveganju za rupturo je treba pred postopkom transarterijske kemoembolizacije opraviti endoskopsko skleroterapijo/ligaturo.

Ledvično insuficienco, ki jo povzročijo jodirana kontrastna sredstva, je treba sistematično preprečevati s pravilno rehidracijo pred in po transarterijski kemoembolizaciji hepatocelularnega karcinoma. Tveganje za superinfekcijo na zdravljemem območju se običajno prepreči z dajanjem antibiotikov.

#### Embolični in trombotični zapleti

Nenadzorovana migracija etilestrov jodiranih maščobnih kislin pridobljenih iz olja makovih semen, ki jih vsebuje zdravilo Hevascol, v arteriovenski sistem lahko povzroči začasno zaporo majhnih žil (oljna embolija) v različnih organih. Dokazi o takšni embolizaciji niso pogosti, običajno so takojšnji, vendar se lahko pojavijo tudi zakasnjeno po nekaj urah ali dneh; pojav je običajno začasen. Večina poročenih lokalizacij takega dogodka vključuje pljučne embolije, možganske embolije (ki bi lahko povzročile možganski infarkt) in kožne embolije (ki bi lahko povzročile nekrozo kože). Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na možne znake embolije in jim naročiti, naj se ob pojavu katerih koli simptomov obrnejo na zdravnika ali gredo v bolnišnico.

### **Previdnostni ukrepi za uporabo**

#### Preobčutljivost

Pred preiskavo:

Ugotoviti je treba, pri katerih bolnikih obstaja tveganje, in sicer z natančnim spraševanjem o njihovi anamnezi.

Kortikosteroidi in H1-antihistaminiki so predlagani kot premedikacija pri bolnikih z največjim tveganjem za intolerančne reakcije (bolniki, za katere je znano, da kontrastnega sredstva ne prenašajo). Vendar pa ta zdravila ne preprečijo pojava hudega ali smrtnega anafilaktičnega šoka.

Med pregledom je treba zato zagotoviti naslednje:

- zdravstveno spremljanje,
- vzdrževanje venskega dostopa.

Po preiskavi:

Po dajanju kontrastnega sredstva je treba bolnika vsaj 30 minut opazovati, ker se večina resnih neželenih učinkov pojavi v tem času.

Bolnika je treba opozoriti o možnosti zakasnenih reakcij (pojavi se lahko do sedem dni po dajanju zdravila) (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

#### Transarterijska kemoembolizacija

Jodirana kontrastna sredstva lahko povzročijo prehodno poslabšanje delovanja ledvic ali poslabšajo obstoječo ledvično odpoved. Preventivni ukrepi so naslednji:

- Ugotoviti je treba, pri katerih bolnikih obstaja tveganje, to so tisti bolniki, ki so dehidrirani ali imajo odpoved ledvic, sladkorno bolezen, hudo srčno popuščanje, monoklonsko gamopatijo (multipli mielom, Waldenströmovo makroglobulinemijo), ledvično odpoved po dajanju jodiranega kontrastnega sredstva v anamnezi; ter otroci, stari manj kot eno leto; in starejše osebe, ki imajo ateromatozo.
- Bolnika je treba pred in po preiskavi hidrirati.
- Izogniti se je treba kombinacijam z nefrotoksičnimi zdravili. Če je taka kombinacija potrebna, je treba laboratorijsko spremljanje delovanja ledvic okrepiti. Taka zdravila so zlasti aminoglikozidni antibiotiki, organske platinove spojine, veliki odmerki metotreksata, pentamidin, foskarnet in nekatera protivirusna zdravila [aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vankomicin, amfotericin B, zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, kot sta ciklosporin ali takrolimus, in ifosfamid.
- Med radiološkimi preiskavami ali posegi z injiciranjem jodiranih kontrastnih sredstev mora miniti vsaj 48 ur ali pa je treba nadaljnje preiskave ali posege odložiti, dokler se ledvična funkcija ne vrne na izhodiščno vrednost.
- Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z metforminom, je treba z določitvijo ravni serumskega kreatinina preveriti ali ima bolnik laktacidozo.

Normalno delovanje ledvic: zdravljenje z metforminom prekinite za najmanj 48 ur pred in za najmanj 48 ur po dajanju kontrastnega sredstva oziroma dokler se po dajanju kontrastnega sredstva ledvična funkcija ne vrne na izhodiščno vrednost.

Nenormalno delovanje ledvic: metformin je kontraindiciran. Če je preiskava potrebna v nujnih primerih, morate uvesti previdnostne ukrepe, tj. prekinite zdravljenje z metforminom, hidrirajte bolnika, spremljajte delovanja ledvic in opravite preiskave za odkrivanje znakov laktacidoze.

Pred začetkom postopka transarterijske kemoembolizacije je treba oceniti srčno-žilne in/ali pljučne sočasne bolezni.

#### Razno

Pri injiciranju v določene fistule je potrebna največja previdnost, da se izognete morebitnemu preboju žile, z upoštevanjem tveganja za nastanek maščobnih embolij. Potrebna je previdnost, da zdravila Hevascol ne injicirate v mesta krvavitev ali poškodb.

Indikacije za uporabo zdravila Hevascol je treba skrbno oceniti pri bolnikih s primarnim limfedemom, ker se stanje lahko poslabša.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Interakcije z drugimi zdravili

- metformin

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko intraarterijsko dajanje zdravila Hevascol povzroči laktacidozo, ki jo povzroči zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih se izvede transarterijska kemoembolizacija, je treba zdravljenje z metforminom prekiniti 48 ur pred preiskavo in z njim nadaljevati ne prej kot 2 dni po preiskavi.

#### Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, vazoaktivne učinkovine, zaviralci angiotenzinske konvertaze, blokatorji receptorjev za angiotenzin (ARBs)

Ta zdravila zmanjšujejo učinkovitost zdravil, ki se uporabljajo pri anafilaktičnih reakcijah na kontrastna sredstva (zdravila s srčno-žilnimi kompenzacijskimi mehanizmi za motnje krvnega

tlaka). Zdravnik se mora pred dajanjem zdravila Hevascol tega zavedati, na voljo pa mora biti ustrezna oprema za oživljanje.

- diuretiki

Ker lahko diuretiki povzročijo dehidracijo, se poveča tveganje za akutno odpoved ledvic, zlasti pri dajanju velikih odmerkov kontrastnih sredstev.

Previdnostni ukrepi za uporabo: rehidracija pred intraarterijskim dajanjem zdravila Hevascol.

- interlevkin-2

Tveganje za razvoj reakcije na kontrastna sredstva se poveča v primeru predhodnega zdravljenja z interlevkinom-2 (i.v. pot uporabe): kožni izpuščaj ali redkeje hipotenzija, oligurija ali celo odpoved ledvic.

#### Vpliv na diagnostične teste

Ker ostane zdravilo Hevascol v telesu več mesecev, so lahko rezultati diagnostike ščitnice lažni še do dve leti po limfografiji.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Varnost uporabe zdravila Hevascol med nosečnostjo ni bila dokazana. Uporaba zdravila Hevascol med nosečnostjo povzroči prenos joda, kar verjetno vpliva na delovanje ščitnice pri plodu. Čeprav je ta anomalija prehodna, predstavlja potencialno tveganje za možgansko poškodbo in trajni hipotiroidizem, zato je potrebno spremljanje delovanja ščitnice in skrbno zdravniško spremljanje novorojenčka.

Posledično se lahko zdravilo Hevascol med nosečnostjo daje le, če je to absolutno potrebno, in pod strogim medicinskim nadzorom.

V primeru suma na nosečnost ali potrjene nosečnosti se zdravila Hevascol ne sme uporabljati za histerosalpingografijo.

V primeru pojava hipotiroidizma pri materi po histerosalpingografskem postopku in zaradi možne dolge razpolovne dobe zdravila je treba v primeru uspešne nosečnosti delovanje ščitnice ploda in novorojenčka spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### Dojenje

Farmakokinetične študije so pokazale, da se po intramuskularnem dajanju etilestrov jodiranih maščobnih kislin jod izloča v materino mleko v pomembnih količinah. Dokazano je bilo, da jod skozi prebavila dojenih otrok prehaja v žilje in to lahko moti delovanje ščitnice pri otroku. Dojenje je treba preventivno prekiniti za 12 do 24 ur po uporabi zdravila Hevascol.

#### Plodnost

Glede na objavljeno literaturo je bila pri ženskah, pri katerih je bila izvedena histerosalpingografija z etilestri jodiranih maščobnih kislin v okviru preiskave neplodnosti, incidenca prihodnjih nosečnosti večja v primerjavi z ženskami, pri katerih je bila izvedena histerosalpingografija z jodiranim kontrastnim sredstvom, topnim v vodi. Osnovni mehanizem ni znan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Vpliva zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso preučili.



## 4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov je odvisnih od odmerka, zato mora biti odmerek čim manjši. Uporaba zdravila Hevascol povzroči reakcijo na tujek s tvorbo makrofagov in tujkovih celic velikank ter pojav sinusnega katarja, plazmocitoma in naknadnih sprememb vezivnega tkiva v bezgavkah. Zdrave bezgavke prenašajo posledično zmanjšano transportno zmogljivost. V predhodno poškodovanih ali hipoplastičnih bezgavkah lahko te spremembe poslabšajo obstoječo limfostazo.

Možne so preobčutljivostne reakcije. Te reakcije lahko vključujejo enega ali več učinkov, ki se pojavljajo sočasno ali zaporedoma in običajno vključujejo kožne, dihalne in/ali kardiovaskularne manifestacije, od katerih je lahko vsaka opozorilni znak za grozeči šok, v zelo redkih primerih pa so lahko celo smrtne.

### Limfografija

V 24 urah po preiskavi lahko opazimo zvišanje telesne temperature, in sicer od 38°C do 39°C. Oljne mikroembolije se lahko pojavijo s kliničnimi simptomi ali brez njih. V zelo redkih primerih lahko po videzu in velikosti spominjajo na organske embolije. Na rentgenskih slikah pljuč jih opazimo kot točkaste ali ploske motnosti. Pojavijo se lahko prehodna zvišanja telesne temperature. Oljne mikroembolije se pogosteje pojavijo po prevelikem odmerjanju kontrastnega sredstva ali prehitrem infundiranju. Prednostno se opazijo anatomske nepravilnosti, kot so limfno-venske fistule ali zmanjšana privzemna sposobnost bezgavk (pri starejših ali po zdravljenju z radioterapijo ali citostatiki). Pri bolnikih z desno-levim srčnim šantom in tistih z masivno pljučno embolijo obstaja še posebej veliko tveganje za oljno mikroembolijo v možganih.

### Histerosalpingografija

V povezavi s histerosalpingografijo se lahko pojavi venska intravazacija, ki povzroči cerebralno embolijo ali pljučno embolijo.

Pogosti zapleti vključujejo začasno nekoliko zvišano telesno temperaturo, običajno do 38°C, ki jo spremlja bolečina v medenici.

V primerih latentne okužbe po preiskavi so bile opisane epizode salpingitisa ali medeničnega peritonitisa. Reakcije, kot je nastanek granuloma, so redke. Vendar pa so lahko resne, saj predstavljajo tveganje za perforacijo.

Pojavi se lahko hipotiroidizem, zlasti pri bolnikih s subkliničnim hipotiroidizmom.

### Transarterijska kemoembolizacija

Večine neželenih učinkov ne povzročata samo zdravilo Hevascol, temveč so posledica zdravljenja za zdravljenje raka ali same embolizacije.

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s transarterijsko kemoembolizacijo so postembolizacijski sindrom (zvišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje) inčasne spremembe testov delovanja jeter. Te reakcije lahko povzročijo zdravila za zdravljenje raka ali sama preiskava.

Neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Neznana: preobčutljivost, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Neznana: hipotiroidizem, hipertiroidizem
Bolezni živčevja	Neznana: cerebralna embolija, jetrna encefalopatija <sup>a</sup>
Žilne bolezni	Neznana: poslabšanje limfedema
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Neznana: pljučna embolija, dispneja, kašelj, pljučni edem <sup>a</sup> , plevralni izliv <sup>a</sup> , akutni respiratorni distresni sindrom <sup>a</sup> , pnevmonitis <sup>a</sup>
Bolezni prebavil	Neznana: bruhanje, driska, navzea, pankreatitis <sup>a</sup> , ascites <sup>a</sup>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana: holecistitis <sup>a</sup> , nabiranje žolča v trebušni votlini (»biloma«) <sup>a</sup> , odpoved jeter <sup>a</sup> , jetrni infarkt <sup>a</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana: zvišana telesna temperatura, bolečina na mestu injiciranja*
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana: jetrni absces <sup>a</sup>
Bolezni kože in podkožja	Neznana: nekroza kože <sup>a</sup>
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Neznana: postembolizacijski sindrom <sup>a</sup> , venska intravazacija <sup>b</sup>

\* Na mestu vboda se lahko pojavi bolečina ali oteklina. V večini primerov je to posledica ekstravazacije kontrastnega sredstva. Te reakcije so običajnočasne in brez posledic.  
a v kontekstu transarterijske embolizacije (TAE) ali transarterijske kemoembolizacije (TACE)  
b v kontekstu histerosalpingograma (HSG)

#### Pediatrična populacija

Pričakovana narava neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Hevascol, je enaka tistim, o katerih so poročali pri odraslih. Njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje lahko povzroči respiratorne, srčne ali možganske zaplete, ki so lahko smrtni. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko mikroembolije pojavijo pogosteje. Skupni odmerek uporabljenega zdravila Hevascol ne sme presežati 20 ml.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je usmerjeno v hiter začetek simptomatskega zdravljenja in podporo vseh vitalnih funkcij. Ustanove, ki izvajajo preiskave s kontrastnim sredstvom, morajo biti opremljene z zdravili in opremo za nujno pomoč.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kontrastna sredstva; rentgenska kontrastna sredstva, netopna v vodi; oznaka ATC: V08AD01

Atomi joda, vezani na etilestre maščobnih kislin pridobljene iz olja makovih semen, absorbirajo rentgenske žarke. Kontrastni učinek je odvisen od te absorpcijske sposobnosti.

Zdravilo Hevascol, ki se uporablja pri običajni transarterijski kemoembolizaciji (cTACE - conventional Trans-Arterial Chemo-Embolsation) s selektivnim intraarterijskim jetrnim injiciranjem: kot oljno kontrastno sredstvo, zahvaljujoč motnosti, omogoča vizualizacijo in nadzor postopka; kot vehikel omogoča prenos in eluiranje zdravila za zdravljenje raka v folikle hepatocelularnega karcinoma; ter kot prehodno embolično sredstvo prispeva k vaskularni embolizaciji, povzročeni med postopkom. Kot postopek selektivnega intraarterijskega jetrnega injiciranja cTACE združuje učinek ciljnega prenosa zdravila za zdravljenje raka v lokalizirano regijo telesa, z učinkom ishemične nekroze, ki jo povzroči dvojna arterio-portalna embolizacija. Zaradi motnosti zdravila Hevascol in tropizma za jetrne tumorje, je omogočeno slikanje še v več mesecih po preiskavi, kar omogoča učinkovito spremljanje bolnikov.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Po intralimfnem injiciranju

Največji delež kontrastnega sredstva se kopiči v retikulumu bezgavk, kjer povzroči reakcijo na prisotnost tujka. Oljne kapljice so predmet fagocitoze z večjedrnimi celicami velikankami le nekaj dni pozneje.

Delež vbrizganega kontrastnega sredstva vstopi v torakalni duktus skozi bezgavke; od tam doseže cirkulacijo v venskem kotu (*angulus venosus*). Delci kontrastnega sredstva se ujamejo v pljučne kapilare, kjer povzročijo zgoraj opisane oljne mikroembolije.

V postopku se kontrastno sredstvo razgradi v celicah velikankah z esterazami. To povzroči nastajanje razgradnega produkta natrijevega jodida, ki ga izločajo ledvice.

Ni znano, kaj se zgodi z etilestrom stearinske kisline, ki ostane po odstranitvi joda.

Delež kontrastnega sredstva, ki doseže jetra, razgradijo esteraze Kupfferjevih histiocitov (makrofagov zvezdaste oblike v jetrnem sinusoidu). Pri tem nastane natrijev jodid, ki se izloča predvsem skozi ledvice, pa tudi skozi jetra in trebušno slinavko. Resorpcija injiciranega kontrastnega sredstva poteka v različnih telesnih tkivih in votlinah zelo počasi, a enakomerno. Telesna tkiva so sposobna molekulo jodo estra cepiti in jo v različnih stopnjah resorbirati.

#### Po selektivnem intraarterijskem injiciranju

Jod se izloča predvsem z urinom. Po selektivnem injiciranju v jetrno arterijo za transarterijsko kemoembolizacijo hepatocelularnega karcinoma je zdravilo Hevascol bistveno bolj koncentrirano v tumorju kot v okoliškem zdravem jetrnem tkivu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Dokazano je, da etilestri jodiranih maščobnih kislin raztopijo polistiren; iz tega razloga za dajanje zdravila Hevascol ne smete uporabljati injekcijskih brizg za enkratno uporabo, narejenih iz tega materiala. Zdravilo Hevascol je treba dajati s primerno stekleno brizgo ali drugim pripomočkom, za katerega je bila opravljena študija, ki potrjuje združljivost z zdravilom Hevascol. Upoštevati je treba veljavna navodila za uporabo, ki veljajo za te pripomočke.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Mešanico zdravila z učinkovino za zdravljenje raka je treba pripraviti ob času uporabe in jo je treba uporabiti takoj po pripravi (v 3 urah).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ampulo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ampule iz prozornega stekla (tipa I), oblikovani pladenj, škatla.

Velikost pakiranja: 1 x 10 ml

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Za uporabo v diagnostični radiologiji je raztopina formulirana za neposredno uporabo v limfnih žilah ali fistulah.

Za uporabo v postopku transarterijske kemoembolizacije s selektivno intraarterijsko kateterizacijo jetrne arterije je treba raztopino pred dajanjem zmešati z določenimi zdravili za zdravljenje raka (glejte poglavje 4.2).

Med dajanjem mora biti bolnik v ležečem položaju.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03000/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. 5. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

2. 6. 2022