

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hevascol 480 mg I/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 1280 mg etyljoderad olja vilket motsvarar 480 mg jod

Detta läkemedel innehåller inget hjälpämne.

3. LÄKEMEDELIFORM

Injektionsvätska, lösning

Beskrivning av läkemedlet: ljusgul till bärnstensfärgad klar oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inom diagnostisk radiologi:

- Visualisering av lymfkärl och lymfkörtlar (lymfangioadenografi) och fistlar (fistulografi) för diagnostiska ändamål
- Hysterosalpingografi för kvinnor som genomgår infertilitetsutredning

Inom interventionell radiologi:

- Visualisering, lokalisering och vektorisering under transartikulär kemoembolisering av hepatocellulärt karcinom i ett intermediärt stadium, hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Inom diagnostisk radiologi:

Lymfangioadenografi

Injektionen av Hevascol i ett perifert lymfkärl möjliggör visualisering av det lymfatiska systemet upp till vänstra lymfstammen. En injektion med en lämplig steril färgad lösning för att lokalisera de lymfatiska kollektorerna kan administreras före injektionen av Hevascol. Vanliga ställen för administrering inkluderar fot- eller handryggen i det första, tredje eller fjärde interdigitala utrymmet. Efter dissektion med lokal anestesi, punkteras färgade kärl med hjälp av en specialkanyl. Patienten måste vara i ryggläge när Hevascol injiceras. En infusionspump krävs för långsam administrering. Infusionshastigheten får inte överstiga 0,1 ml per minut och måste anpassas till lymfsystemets transportkapacitet. Om smärta uppstår på administreringsstället måste hastigheten sänkas. Flödet av kontrastmedel ska verifieras av

radiografi för att möjliggöra tidig detektering av läckage eller felaktig punktion. Infusionen ska avslutas när nivån hos den femte lumbalkotan har nåtts. Röntgenbilder som tas efter infusionen har slutförts (fyllnadsfas: lymfangiogram) och följande dag (lagringsfas: lymfadenogram) ger information om morfologiska förändringar i de avbildade lymfkärlen och lymfkörtlarna.

Rekommenderad dosering

Generellt administreras högst mellan 4 och 7 ml Hevascol per extremitet till vuxna för att visualisera inguinala, iliaca och paraaortala lymfkörtlar. När lymfkörtlarna är tydligt förstörade, injiceras upp till 10 ml per extremitet. Mikroemboli i lunga orsakad av olja kan observeras på en lungröntgen med början efter en total dos på över 14 ml. Den högsta totala dosen på 20 ml kontrastmedel får inte överskridas. Om lagringsfunktion för iliaca och paraaortala körtlar saknas (efter strålbehandling eller lymfadenektomi), ska dosen minskas med hälften.

Vid avbildning av lymfkörtlar i armhålan och användning av handryggen är mellan 3 och 6 ml Hevascol tillräckligt.

Äldre

Läkemedlet måste administreras med försiktighet till patienter som är äldre än 65 år och har underliggande sjukdomar i det kardiovaskulära, respiratoriska eller neurologiska systemet. Hos patienter med kardiorespiratorisk svikt ska dosen justeras eller själva undersökningen avbrytas, eftersom en del av detta läkemedel temporärt kommer att orsaka emboli i lungkapillärerna.

Pediatrisk population

Dosen ska också minskas proportionellt till barn och underviktiga patienter. Till spädbarn mellan 1 och 2 år är en dos på 1 ml per extremitet tillräcklig.

Fistulografi

Mängden kontrastmedel som ska administreras måste fastställas före undersökningen. Mängden kontrastmedel baseras på fistelns uppskattade storlek.

För en enstaka undersökning administreras Hevascol i allmänhet som en enstaka dos.

Hysterosalpingografi

Under fluoroskopisk vägledning injiceras långsamt 2 ml Hevascol åt gången in i livmoderhålan tills äggledarnas öppenhet har fastställts.

Den totala volym som ska injiceras beror på livmoderhållans kapacitet och överstiger vanligtvis inte 15 ml.

Dosen av Hevascol vid hysterosalpingografi ska vara så låg som möjligt för att minimera den möjliga risken för dysfunktion av sköldkörteln.

Under hysterosalpingografi, injiceras medlet långsamt i livmoderhalsen med hjälp av en lämplig kateter eller kanyl.

Om patienten upplever avsevärt obehag, ska administreringen av injektionen stoppas. Undersökningen ska helst utföras under menstruationscykelns follikulära fas.

Inom interventionell radiologi:

Transarteriell kemoembolisering av hepatocellulärt karcinom

Administreringen görs genom selektiv intraarteriell kateterisering av leverartären. Proceduren ska genomföras i en typisk lokal avsedd för interventionell radiologi med lämplig utrustning. Dosen av Hevascol beror på lesionens omfattning, men ska normalt sett inte överstiga en total dos på 15 ml för vuxna patienter.

Hevascol kan blandas med anticancerläkemedel såsom cisplatin, doxorubicin, epirubicin och mitomycin.

Bruksanvisningarna och försiktighetsåtgärderna för anticancerläkemedlen måste följas strikt.

Anvisningar för att bereda en blandning av Hevascol och anticancerläkemedel:

- Förbered två sprutor som är tillräckligt stora för att rymma den totala volymen av blandningen. Den första sprutan innehåller lösningen med anticancerläkemedel, den andra sprutan innehåller Hevascol.
 - Anslut de två sprutorna till en trevägsventil med kran.
 - Genomför 15 till 20 förflyttningar fram och tillbaka mellan de två sprutorna för att få en homogen blandning. Det rekommenderas att börja med att trycka ut sprutan med anticancerläkemedel.
 - Blandningen ska beredas då den ska användas och måste användas direkt efter beredningen (inom 3 timmar). Om det behövs under den interventionella radiologiska proceduren, kan blandningen homogeniseras på nytt enligt ovanstående beskrivning.
 - När den adekvata blandningen är klar används en 1–3 ml spruta för att injicera i mikrokatektern.
- Proceduren kan upprepas var 6:e till 8:e vecka i enlighet med tumorsvar och patientens tillstånd.

Pediatrik population

Effekten och säkerheten för Hevascol vid transarteriell kemoembolisering av hepatocellulärt karcinom har inte fastställts för den pediatrika populationen.

Äldre

Detta läkemedel måste administreras med särskild försiktighet till patienter som är äldre än 65 år och har underliggande sjukdomar i det kardiovaskulära, respiratoriska eller neurologiska systemet.

En reduktion av den administrerade dosen kan förhindra icke-målrelaterad lungemboli, som kan uppstå under kemoembolisering av levern.

Administreringssätt

Hevascol ska administreras med en lämplig glasspruta eller annan anordning som i en utförd studie har visats vara kompatibel med Hevascol. Den gällande bruksanvisning som är tillämplig för anordningen i fråga ska följas (se avsnitt 6.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (etylestrar av joderad fettsyra från vallmofrölja)
- Hypertyreos
- Patienter med traumatiska skador, eller som nyligen haft hemorragi eller blödning (risk för läckage eller emboli)
- Bronkografi (det skulle snabbt fylla bronkiolerna och alveolerna)
- Aktiv tuberkulos

- Patienter med allvarliga systemiska sjukdomar

Ytterligare kontraindikationer specifika för användning i hysterosalpingografi:

- Graviditet
- Akut bäckeninflammation

Ytterligare kontraindikationer specifika för användning i transarteriell kemoembolisering:

- Intraarteriell administrering av en kombination av Hevascol och anticancerläkemedel som används i behandlingen av hepatocellulärt karcinom kan ha ischemiska och toxiska effekter på gallgångarna. Därför är behandling i leverområdet med dilaterade gallgångar kontraindicerad om dränage inte kan sättas in efter ingreppet.

4.4 Varningar och försiktighet

Hevascol får inte administreras intravenöst eller intratekalt.

Det finns alltid en risk för överkänslighet, oavsett dosen som administreras.

Användning av Hevascol hos patienter med primärt lymfödem måste övervägas noga eftersom det finns en risk för att ödemet förvärras.

Varningar

Lymfografi

Lungemboli förekommer hos majoriteten av patienter efter lymfografi med Hevascol, på grund av att en del av detta läkemedel temporärt orsakar emboli i lungkapillärerna. Kliniska bevis på sådan embolisering är sällsynta, i de flesta fall omedelbara men kan fördröjas från några timmar till dagar. De är vanligtvis av en övergående natur. Av den anledningen ska doserna anpassas eller själva undersökningen avbrytas för patienter med nedsatt lungfunktion, kardiorespiratorisk svikt eller sedan tidigare alltför hög högersidig belastning av hjärtat, särskilt för äldre patienter. Den injicerade dosen av Hevascol ska också minskas efter kemoterapi eller radioterapi, eftersom lymfkörtlarnas volym reduceras avsevärt och endast kommer att ta upp en liten mängd kontrastmedel. Det rekommenderas att säkerställa att radiologisk eller radioskopisk vägledning finns under administreringen av injektionen. Förekomsten av lunginvasion kan minimeras om radiografisk bekräftelse på intralymfatisk (istället för venös) injektion kan säkerställas, och proceduren avbrytas när medlet blir synligt i den vänstra lymfstammen eller förekomst av lymfatisk obstruktion iakttas.

Överkänslighet

Alla joderade kontrastmedel kan orsaka små eller stora överkänslighetsreaktioner som kan bli livshotande. Dessa överkänslighetsreaktioner kan kategoriseras som allergiska (kända som anafylaktiska reaktioner om de är allvarliga) eller som icke-allergiska.

De kan vara omedelbara (inom 60 minuter) eller fördröjda (upp till 7 dagar). Anafylaktiska reaktioner kan uppträda omedelbart och vara dödliga. De är oberoende av dosen och kan förekomma direkt efter den första administreringen av detta läkemedel, och de är ofta oförutsägbara.

Återupplivningsutrustning för akutsituationer måste finnas tillgänglig för omedelbar användning på grund av risken för större reaktion.

Patienter som redan har haft en reaktion efter en tidigare administrering av Hevascol, eller som har en sjukdomshistoria som innefattar överkänslighet mot jod löper en större risk att få ytterligare en reaktion vid förnyad administrering av detta läkemedel och betraktas därför som riskpatienter.

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med en sjukdomshistoria som innefattar allergi eller astma.

Injektion av Hevascol kan förvärra symtomen av befintlig astma. För patienter med astma som inte är behandlingskontrollerad, måste ett beslut att använda Hevascol tas efter noggrann utvärdering av risk-nyttaförhållandet.

Sköldkörtel

Joderat kontrastmedel kan påverka sköldkörtelns funktion på grund av det fria jodinnehållet och orsaka hypertyreos hos fördisponerade patienter. Riskpatienter är de med latent hypertyreos och de med autonom sköldkörtelfunktion. Jodförgiftning förekommer oftare vid användning av Hevascol jämfört med vattenlösliga organiska jodderivat.

Lymfografi fyller sköldkörteln med jod under flera månader och alla eventuella undersökningar av sköldkörteln ska genomföras före den radiologiska undersökningen.

Efter injektion av ett joderat kontrastmedel, särskilt till patienter med struma eller tidigare dysfunktion av sköldkörteln, finns det en risk för antingen en episod av hypertyreos eller framkallande av hypotyreos. Det finns även en risk för hypotyreos hos nyfödda som har fått, eller vars moder har fått, ett joderat kontrastmedel. Fetal sköldkörtelstörning (inklusive fetal struma) har rapporterats efter modern har exponerats för Lipiodol ultra fluide/referensprodukten (som indikeras av hysterosalpingografi) (se avsnitt 4.6). Screening för att upptäcka hypotyreos ska utföras systematiskt efter administrering av detta läkemedel till nyfödda och särskilt till prematura spädbarn genom analys av TSH och eventuellt fritt fT4, 7 till 10 dagar och 1 månad efter administrering av produkten.

Riskpatienter ska övervakas noga av endokrinolog efter en undersökning med ett joderat kontrastmedel.

Sköldkörtelfunktionen ska utredas noga efter en undersökning där Hevascol använts för att upptäcka utveckling av hypotyreos, särskilt hos patienter med subklinisk hypotyreos. Mätningar av TSH och fT4 ska genomföras före undersökningen för att identifiera patienter som redan löper risk för hypotyreos.

När produkten används under hysterosalpingografi hos patienter som löper risk för hypotyreos, måste sköldkörtelfunktionen övervakas noga under flera månader efter proceduren och patienterna övervakas för att upptäcka eventuell utveckling av hypotyreos. För att minimera den potentiella risken för dysfunktion av sköldkörteln, ska dosen av Hevascol hållas så låg som möjligt.

Hysterosalpingografi

Intravasering kan uppstå under hysterosalpingografi, och det kan medföra allvarlig pulmonell eller cerebral emboli inom några timmar efter proceduren. Proceduren av hysterosalpingografi med Hevascol ska omedelbart stoppas om intravasering misstänks eller bekräftas.

Patienten ska noga övervakas av den behandlande läkaren för att upptäcka emboliska komplikationer, och den behandlande läkaren beslutar också om lämplig uppföljande vård.

Transarteriell kemoembolisering

Transarteriell kemoembolisering rekommenderas inte för patienter med dekompenenserad levercirros (Child-Pugh-poäng ≥ 8), avancerad dysfunktion av levern, makroskopisk invasion och/eller tumörspridning utanför levern.

Intraarteriell procedur i levern kan medföra en irreversibel leverinsufficiens hos patienter med allvarlig leverfunktionsstörning och/eller att de genomgår flera täta sessioner av leverinsufficiens. Mer än 50 % transplantation av levern pga tumör, bilirubinnivå högre än 2 mg/dl, nivå av laktatdehydrogenas högre än 425 mg/dl, nivå av aspartataminotransferas level högre än 100 IE/l samt dekompenenserad cirros har redogjorts som associerade med ökad dödlighet efter proceduren.

Esofagusvaricer måste övervakas noga eftersom de kan brista omedelbart efter behandlingen. Om en risk för bristning kan påvisas, ska endoskopisk skleroterapi/ligering utföras före proceduren med transarteriell kemoembolisering.

Njurinsufficiens som framkallas av joderade kontrastmedel måste systematiskt förebyggas genom rätt vätskeersättning före och efter transarteriell kemoembolisering av hepatocellulärt karcinom. Risken för superinfektion i behandlingsområdet förebyggs normalt sett genom administrering av antibiotika.

Komplikationer vid emboli och trombos

Den okontrollerade migrationen av etylestrar av joderad fettsyra från Guerbet vallmofröolja in i det arteriovenösa systemet kan framkalla temporär tilltäppning av små blodkärl (emboli orsakad av olja) i flera olika organ. Bevis på sådan embolisering är sällsynta, i de flesta fall omedelbara men kan också vara fördröjda och uppstå efter några timmar eller dagar och är vanligtvis övergående. De oftast rapporterade platserna för sådana händelser inkluderar emboli i lungorna, hjärnan (som kan leda till cerebral infarkt) och huden (som kan leda till hudnekros). Patienter ska varnas för möjliga tecken på emboli och ska kontakta sin läkare eller sjukhus om eventuella symtom uppstår.

Försiktighet

Överkänslighet

Före undersökningen:

Identifiera riskpatienter genom exakta frågor om deras sjukdomshistoria.

Kortikosteroider och histamin H1-blockerare har föreslagits som premedicinering till patienter som löper större risk att få intoleransreaktioner (de som har en känd intolerans mot ett kontrastmedel). De förbygger dock inte förekomst av allvarlig eller dödlig anafylaktisk chock.

Under hela undersökningen är det nödvändigt att säkerställa följande:

- medicinsk övervakning
- upprätthållande av venös åtkomst

Efter undersökningen:

Efter administrering av ett kontrastmedel måste patienten observeras under minst 30 minuter, eftersom de flesta allvarliga biverkningarna förekommer inom den perioden.

Patienten måste varnas för att fördröjda reaktioner kan uppstå (i upp till sju dagar efter administreringen) (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Transarteriell kemoembolisering

Joderade kontrastmedel kan framkalla en övergående försämring av njurfunktionen eller förstärka befintlig njursvikt. De preventiva åtgärderna är följande:

- Identifiera riskpatienter, dvs. patienter som är dehydrerade eller har njursvikt, diabetes, grav hjärtsvikt, monoklonal gammopati (multipelt myelom, Waldenströms

makroglobulinemi), tidigare njursvikt efter administrering av joderat kontrastmedel, barn under ett års ålder och äldre patienter med ateromatösa förändringar.

- Hydrera patienten före och efter undersökningen.
- Undvik kombinationer med nefrotoxiska läkemedel. Om en sådan kombination är nödvändig, måste laboratorieövervakning av njurfunktionen vara intensiv. Läkemedlen det handlar om är särskilt aminoglykosider, organiska platinametaller, höga doser av metotrexat, pentamidin, foscarnet och vissa antiviralmedel [aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vankomycin, amfotericin B, immunsuppressiva medel som cyklosporin eller takrolimus, ifosfamid.
- Låt det gå minst 48 timmar mellan radiologiska undersökningar eller interventioner med joderat kontrastmedel, eller senarelägg ytterligare undersökningar eller interventioner tills njurfunktionen har återgått till utgångsvärdet.
- Gör kontroller avseende laktacidosis hos diabetiker som behandlas med metformin, genom att övervaka serumkreatinin. Normal njurfunktion: avbryt behandlingen med metformin före och i minst 48 timmar efter administrering av kontrastmedel eller tills njurfunktionen återgår till utgångsvärdet.

Hevascol ska inte ges till patienter med försämrad njurfunktion som behandlas med metformin. I akuta situationer, om undersökningen är nödvändig, måste försiktighetsåtgärder vidtas, dvs. behandling med metformin avbrytas, patienten hydreras, njurfunktion övervakas och prover ska tas för att upptäcka laktacidosis.

Samtidiga hjärtkärl- och/eller lungsjukdomar ska bedömas innan en procedur med transarteriell kemoembolisering påbörjas.

Diverse

Injicering i vissa fistlar kräver yttersta försiktighet för att undvika eventuell vaskulär penetration avseende risken för fettemboli. Försiktighet måste iakttas så att Hevascol inte injiceras i områden med blödning eller trauma.

Indikationer för användning av Hevascol måste utvärderas noga hos patienter med primärt lymfödem eftersom tillståndet kan förvärras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

- Metformin

Hos diabetespatienter kan intraarteriell administrering av Hevascol orsaka mjölksyraacidosis framkallad av reducerad njurfunktion. Hos patienter som genomgår transarteriell kemoembolisering, måste metformin avbrytas 48 timmar före undersökningen och inte återupptas förrän 2 dagar efter proceduren.

Läkemedelskombinationer som ska tas hänsyn till

- Betablockerare, vasoaktiva substanser, angiotensin-konverterande enzymhämmare, angiotensin-receptorblockerare

Dessa läkemedel (läkemedel med kardiovaskulära kompensationsmekanismer vid blodtrycksproblem) minskar effekten av läkemedel som används vid anafylaktiska reaktioner mot kontrastmedel. Läkaren måste vara medveten om detta innan Hevascol administreras, och lämplig återupplivningsutrustning måste finnas på plats.

- Diuretika

Eftersom diuretika kan orsaka dehydrering ökar risken för akut njursvikt, särskilt när höga doser av kontrastmedel administreras.

Försiktighet vid användning: vätskeersättning före intraarteriell administrering av Hevascol.

- Interleukin 2

Risken för att utveckla en reaktion mot kontrastmedel ökar om tidigare behandling med interleukin II (administrering i ven) har förekommit: hudutslag eller, mer sällsynt, hypotoni, oliguri och även njursvikt.

Inverkan på diagnostiska prover

Eftersom Hevascol finns kvar i kroppen under flera månader, kan diagnostiska resultat relaterade till sköldkörteln bli felaktiga i upp till två år efter lymfografi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet för Hevascol under graviditet har inte visats. Användning av Hevascol under graviditet resulterar i överföring av jod, vilket förmodligen stör fostrets sköldkörtelfunktion. Även om denna anomaly är övergående, representerar den en potentiell risk för hjärnskada och permanent hypotyreos, därför krävs övervakning av sköldkörtelfunktionen och noggrann medicinsk kontroll av det nyfödda barnet.

Som ett resultat, får Hevascol enbart användas vid graviditet om det är absolut nödvändigt och under strikt medicinsk tillsyn.

Hevascol får inte användas vid hysterosalpingografi om misstänkt eller bekräftad graviditet föreligger.

Vid graviditet kräver förekomst av maternell hypotyreos efter hysterosalpingografi och den eventuellt långa halveringstiden för detta läkemedel övervakning av fostrets och det nyfödda barnets sköldkörtelfunktion (se avsnitt 4.4).

Amning

Farmakokinetiska studier har visat signifikant utsöndring av jod i bröstmjolk efter intramuskulär administrering av Hevascol. Jod har visat sig passera in i kärlbädden via matsmältningskanalen hos spädbarn som ammas, och det kan störa deras sköldkörtelfunktion. Som en förebyggande åtgärd ska amningen avbrytas under 12 till 24 timmar efter administrering av Hevascol.

Fertilitet

Enligt publicerad litteratur uppvisade kvinnor som gjorde en hysterosalpingografi med Hevascol i samband med en utredning av infertilitet en högre incidens av framtida graviditeter jämfört med kvinnor som gjorde en hysterosalpingografi där ett vattenlösligt jodkontrasmedel användes. Den grundläggande mekanismen är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna är dosrelaterade och doseringen ska därför vara så låg som möjligt. Användningen av Hevascol orsakar en främmandekroppsreaktion med bildning av makrofager och främmande kroppar, jätteceller, samt förekomst av sinuskatarr, plasmacytos och som följd bindvävsförändringar i lymfkörtlarna. Friska lymfkörtlar tolererar den resulterande minskade transportkapaciteten. I sedan tidigare skadade eller hypoplastiska lymfkörtlar kan dessa förändringar förvärra befintlig lymfostas.

Överkänslighetsreaktioner förekommer eventuellt. Dessa reaktioner kan involvera en eller flera effekter, som uppträder som samsjuklighet eller följsjukdom och vanligtvis inkluderar kutana, respiratoriska och/eller kardiovaskulära manifestationer, som var och en kan vara ett varningstecken på begynnande chock och, i väldigt ovanliga fall, även kan visa sig vara dödliga.

Lymfografi

En temperaturökning följt av feber med temperaturer på 38–39 °C kan observeras under 24 timmar efter undersökningen.

Mikroemboli orsakad av olja kan förekomma med eller utan kliniska symtom. I mycket sällsynta fall kan den likna organrelaterad emboli till utseendet och storleken. De framträder i punktform eller som plana grumligheter på röntgenbilder av lungorna. Övergående öknings av temperaturen kan förekomma. Mikroemboli av olja förekommer oftare efter överdos av kontrastmedel eller överdrivet snabb infusion. Den gynnas av anatomiska abnormaliteter såsom lymfvenös fistel eller minskad upptagningskapacitet för en lymfkörtel (hos äldre eller efter strål- eller cytostatikabehandling).

Patienter med hjärtshunt från höger till vänster, samt de med omfattande lungemboli löper särskild risk för cerebral mikroemboli orsakad av olja.

Hysterosalpingografi

Venös intravasering som leder till cerebral emboli eller lungemboli kan förekomma i anslutning till hysterosalpingografi.

Vanliga komplikationer inkluderar temporär låg feber, vanligtvis upp till 38 °C tillsammans med bäckensmärta.

Episoder av salpingit eller bäckenperitonit har redogjorts för i fall med latent infektion efter proceduren. Reaktioner som granulombildning är ovanliga. De kan dock vara allvarliga eftersom de innebär en risk för perforation.

Hypotyreos kan uppträda, särskilt hos patienter med subklinisk hypotyreos.

Transarteriell kemoembolisering

De flesta biverkningar orsakas inte av läkemedlet Hevascol, utan av anticancerläkemedel eller av själva emboliseringen.

Den allra vanligaste biverkningen av behandling med transarteriell kemoembolisering är postemboliskt syndrom (feber, buksmärta, illamående, kräkningar) och övergående förändringar av leverfunktionsprover. Dessa reaktioner kan framkallas av anticancerläkemedlen eller av själva ingreppet.

Biverkningarna presenteras i nedanstående tabell efter klassificering av organsystem och frekvens enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens: biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens: Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens: Hypotyreos, hypertyreos
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens: Cerebral emboli, leverencefalopati ^a
Blodkärl	Ingen känd frekvens: Förvärrat lungödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens: Lungemboli, dyspné, hosta, lungödem ^a , vätskeutgjutning i lungsäcken ^a , akut andnödssyndrom ^a , pneumoni ^a
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens: Kräkningar, diarré, illamående, pankreatit ^a , vätska i buken ^a
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens: Kolecystit ^a , bilom ^a , leversvikt ^a , leverinfarkt ^a
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens: Feber, smärta vid injektionsstället*
Infektioner och infestation	Ingen känd frekvens: Leverabscess ^a
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens: Hudnekros ^a
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ingen känd frekvens: Postemboliskt syndrom ^a , venös intravasering ^b

* Smärta och svullnad kan förekomma på punktionsstället. I de flesta fall orsakas de av att kontrastmedlet läcker. Dessa reaktioner är oftast övergående och får inga konsekvenser.

^a i samband med TAE eller TACE

^b i samband med HSG

Pediatrik population

De förväntade egenskaperna hos biverkningarna i samband med Hevascol är samma som de egenskaper som har rapporterats för effekterna på vuxna. Deras frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering kan leda till respiratoriska, kardiella eller cerebrala komplikationer, som potentiellt är dödliga. Mikroemboli kan förekomma oftare i samband med överdosering. Den totala dosen av Hevascol som administreras får inte överstiga 20 ml.

Behandlingen av överdosering riktas in mot en snabb initiering av symtomatisk behandling och upprätthållande av alla vitala funktioner. Kliniker som utför undersökningar med kontrastmedel måste vara utrustade med läkemedel och utrustning för akuta nödgåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kontrastmedel; ej vattenlösliga radiokont rastmedel; ATC-kod: V08AD01.

Jodatomer bundna till metylestrar av fettsyra från vallmofröolja absorberar röntgenstrålar. Kontrasteffekten är beroende av denna absorptionsförmåga.

Hevascol används inom konventionell transarteriell kemoembolisering (cTACE) genom en selektiv intraarteriell injektion i levern som ett oljigt kontrastmedel för att visualisera och kontrollera proceduren, tack vare sina opaka egenskaper, och som ett hjälpmedel för att föra in och eluera anticancerläkemedlen in i de hepatocellulära karcinomknutorna, och som ett övergående emboliskt medel för att bidra till den vaskulära embolisering som framkallas under proceduren. Som en procedur med en selektiv intraarteriell injektion i levern, kombinerar cTACE effekten av ett lokalt inriktat anticancerläkemedel med effekten av ett ischemiskt nekrosframkallande läkemedel med dubbel aktivitet av arteriell embolisering och portavenembolisering. De opaka egenskaperna hos Hevascol och tropismen hos levertumörer möjliggör avbildning under flera månader efter proceduren och resulterar i en effektiv patientuppföljning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intralymfatisk injektion

Den största andelen kontrastmedel ackumuleras i lymfkörtelns nätverk där det framkallar en reaktion på närvaron av en främmande kropp. Oljedropparna genomgår fagocytos med hjälp av flerkärniga jätteceller bara några dagar senare.

En del av det injicerade kontrastmedlet förs in i den stora lymfgången via lymfkörtlarna; och därifrån når det cirkulationen vid den venösa vinkeln (angulus venosus).

Kontrastmedelpartiklarna fångas in i och fastnar i lungkapillärerna där de förorsakar mikroemboli på grund av sitt oljeinnehåll, så som beskrivits ovan.

Kontrastmedlet bryts ned i jättecellerna av esteras. Det leder till bildning av nedbrytningsprodukten natriumjodid, som utsöndras via njurarna.

Vad som händer med etylestern av stearinsyra som återstår efter avlägsnandet av joden är inte känt.

Den del av kontrastmedlet som når levern bryts ned av esteraser av Kupffer-stellatmakrofager. Det producerar natriumjodid, som primärt utsöndras via njurarna men även genom levern och bukspottkörteln. Absorption av injicerat kontrastmedel äger rum i flera av kroppens vävnader och håligheter väldigt långsamt, men oavbrutet. Kroppsvävnader kan klyva jodestermolekylen och absorbera den i varierande grad.

Efter selektiv intraarteriell injektion

Joden elimineras huvudsakligen i urinen. Efter selektiv injektion i leverartären för transarteriell kemoembolisering av hepatocellulärt karcinom, är Hevascol signifikant mer koncentrerat i tumören än i den omgivande friska levervävnaden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Hevascol har visat sig lösa upp polystyren. Därför får inte engångssprutor av polystyren användas för att administrera denna beredning. Hevascol ska administreras med en lämplig glasspruta eller annan anordning som i en utförd studie har visats vara kompatibel med Hevascol. Den gällande bruksanvisning som är tillämplig för anordningen i fråga ska följas.

6.3 Hållbarhet

3 år

Blandningen av detta läkemedel och anticancerläkemedlet ska beredas då den ska användas och måste användas direkt efter beredningen (inom 3 timmar).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullen i den yttre kartongen för att skydda den från ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasampull (typ I), utformad bricka, kartong.
Förpackningsstorlek: 1 x 10 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen består av en formulering som är avsedd att användas för direkt administrering i ett lymfkärl eller en fistel inom diagnostisk radiologi.
Lösningen blandas med vissa anticancerläkemedel (se avsnitt 4.2) före administrering genom en selektiv intraarteriell kateter i leverartären för proceduren med transarteriell kemoembolisering.

Den ska administreras till patienten i rygggläge.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GUERBET, FRANKRIKE
BP 57400
95943 Roissy CdG cedex
Frankrike
Tel. +33 1 45 91 50 00

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 61784

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-21