

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lipiodol Ultra Fluide 480 mg I/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje Oleum ethiodatum v množství odpovídající iodium 480 mg.

Tento přípravek neobsahuje žádnou pomocnou látku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

V diagnostické radiologii:

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

V intervenční radiologii:

- Zobrazení, lokalizace a vektorizace během transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu v intermediárním stavu u dospělých pacientů
- V intervenčních radiologických postupech pro embolizaci periferních a centrálních cév pomocí chirurgických lepidel na bázi kyanoakrylátu, kompatibilních s přípravkem Lipiodol Ultra Fluide a schválených pro endovaskulární použití, aby bylo možné vizualizovat zákrok a nastavit dobu polymerace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

V diagnostické radiologii:

Lymfangioadenografie

Injekce přípravku Lipiodol Ultra Fluide do periferní lymfatické cévy umožňuje zobrazení lymfatického systému až po ductus thoracicus. Injekci přípravku Lipiodol Ultra Fluide může předcházet injekce vhodného sterilního barvicího roztoku k lokalizaci lymfatických kolektorů. Obvyklým místem pro podání je hřbet nohy, eventuálně ruky, v místě 1. a 3. nebo 4. interdigitální řasy. Nabarvené cévy se vypreparují za místního znecitlivění a punktuji speciální kanylou, Lipiodol Ultra Fluide je nutno injektovat nemocnému ležícímu na

zádech. Pro pozvolnou aplikaci je nutná infúzní pumpa. Rychlost infuze nemá překročit 0,1 ml za minutu a musí být přizpůsobena transportní kapacitě lymfatického systému. Objeví-li se bolesti v místě podání, je třeba rychlost injekce snížit. Průtok kontrastního přípravku je třeba kontrolovat rentgenologicky, aby bylo možno včas rozpoznat extravazáty, nebo chybné punkce. Infuze se má ukončit, když je dosaženo úrovně pátého bederního obrátle. Snímky po skončení infuze (fáze plnění: lymfangiogram) a následující den (fáze střádání: lymfadenogram) informují o morfologických změnách na zobrazených lymfatických cévách a lymfatických uzlinách.

Doporučené dávkování

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

Ke znázornění axilárních lymfatických uzlin ze hřbetu ruky postačuje 3 - 6 ml přípravku Lipiodol Ultra Fluide.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

Fistulografie

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

V rámci jednoho vyšetření se Lipiodol Ultra Fluide obvykle podává jednorázově.

Hysterosalpingografie

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

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

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

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

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

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

V intervenční radiologii:

Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu

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

Lipiodol Ultra Fluide se může mísit s protinádorovými léky, jako je cisplatina, doxorubicin, epirubicin a mitomycin.

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

Návod k přípravě směsi přípravku Lipiodol Ultra Fluide s protinádorovým lékem:

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lipiodol Ultra Fluide u transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu nebyla u pediatrické populace stanovena.

Starší pacienti

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

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

Způsob podání

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

Embolizace periferních a centrálních cév:

Zárok musí být proveden lékařem vyškoleným v používání kombinace přípravku Lipiodol Ultra Fluide a lepidla pro endovaskulární embolizaci na intervenčním radiologickém oddělení s odpovídajícím vybavením. Poměr lepidla k přípravku Lipiodol Ultra Fluide se může lišit od poměru 1:1 do poměru 1:8. Umožňuje se tím úprava doby polymerace v závislosti na tom, zda má být provedena proximální nebo distální embolizace. Pro proximální cílové léze je poměr nejčastěji 1:1 až 1:3, zatímco pro distální cílové léze se používá vyšší ředění (1:4 až 1:8).

Stanovením poměru lepidla k přípravku Lipiodol Ultra Fluide lze nastavit dobu polymerace

lepidla tak, aby byly zohledněny průměr cílové cévy a rychlost průtoku krve.

Injikovaný objem přípravku Lipiodol Ultra Fluide nesmí překročit 15 ml.

Je třeba přísně dodržovat doporučení uvedená v návodu k použití chirurgického lepidla.

Způsob podání

Podání v případě embolizace s využitím chirurgických lepidel se provádí selektivní intravaskulární katetrizací nebo perkutánním podáním do léze, která má být embolizována.

Pokyny pro přípravu směsi Lipiodol Ultra Fluide s chirurgickými lepidly na bázi kyanoakrylátu:

- Při přípravě směsi je třeba věnovat velkou pozornost tomu, aby nedošlo ke kontaminaci iontovými roztoky, jako je krev nebo fyziologický roztok, protože to může urychlit polymerizaci a vést k nadměrnému proximálnímu uložení lepidla a/nebo ke zvýšenému riziku retence katétru.

Injekce má být v tomto případě okamžitě zastavena.

- Směs se připravuje vstříknutím lepidla do požadovaného objemu přípravku Lipiodol Ultra Fluide v kompatibilní injekční stříkačce. Obě složky se poté důkladně promíchají pomocí 3cestného uzavíracího kohoutu, dokud se nedosáhne homogenní směsi.

- Přípravek musí být podán okamžitě pomocí katétru, který byl důkladně propláchnut 5% dextrózou, aby byl jeho lumen zcela zbaven čirých iontových roztoků.

Starší pacienti

Léčivý přípravek má být podáván s opatrností u pacientů starších 65 let se základní kardiovaskulární, respirační nebo neurologickou patologií.

Dětsí pacienti

K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Lipiodol Ultra Fluide při vaskulární embolizaci u pediatrických pacientů.

4.3 Kontraindikace

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

Další kontraindikace specifické pro použití při hysterosalpingografii:

- Těhotenství
- Akutní zánět pánve

Další kontraindikace specifické pro použití při transarteriální chemoembolizaci:

- Intraarteriální podání směsi přípravku Lipiodol Ultra Fluide a protinádorového léku pro léčbu hepatocelulárního karcinomu může vést jak k ischemickým, tak k toxickým

účinkům na žlučovody. Proto je léčba kontraindikována v oblastech jater, ve kterých jsou rozšířené žlučovody, pokud nemůže být provedena drenáž po výkonu.

- V případě embolizace periferních a centrálních cév:

Je třeba vzít v úvahu kontraindikace uvedené v návodu k použití chirurgického lepidla

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Lipiodol Ultra Fluide nesmí být podáván systémovou intravaskulární nebo intratekální cestou.

Existuje riziko vzniku hypersenzitivity bez ohledu na podanou dávku.

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

Upozornění

Lymfografie

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

Hypersenzitivita

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

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

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

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

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

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

Štítná žláza

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

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

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

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

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

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

Hysterosalpingografie

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

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

Transarteriální chemoembolizace

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

Intraarteriální jaterní výkon může způsobit ireverzibilní jaterní insuficienci u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, případně u pacientů, kteří se podrobují vícenásobným

sezením krátce po sobě. U více než 50 % náhrad jater s nádorem byly popsány hladiny bilirubinu nad 2 mg/dl, laktátdehydrogenázy nad 425 mg/dl, aspartátaminotransferázy nad 100 IU/l s tím, že dekompenzovaná jaterní cirhóza se podílí na zvýšené mortalitě po výkonu.

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

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

Embolizace periferních a centrálních cév:

V rámci selektivní embolizace v kombinaci s chirurgickým lepidlem může dojít i k necílové embolii různých částí těla (viz Embolické a trombotické komplikace). Při procesu embolizace musí být zohledněny samotné vlastnosti lepidla (polymerační kapacita a doba resorpce). Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt embolických komplikací v prostředí péče, které ošetřující lékař považuje za vhodné.

Je třeba vzít v úvahu bezpečnostní rizika uvedená v návodu k použití chirurgického lepidla.

Embolické a trombotické komplikace

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

Bezpečnostní opatření pro použití

Hypersenzitivita

Před vyšetřením:

Identifikujte ohrožené pacienty přesnými dotazy na jejich anamnézu.

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

Během vyšetření je nutno zajistit následující:

lékařské sledování
udržení žilního přístupu

Po vyšetření:

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

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

Transarteriální chemoembolizace

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

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

- Hydratovat pacienty před vyšetřením a po něm.

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

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

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

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

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

Ostatní

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s jinými léky

- Metformin

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

Kombinace, o nichž je třeba uvažovat

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

Uvedené léčivé přípravky snižují účinek léků, které se používají při anafylaktických reakcích na kontrastní látky (léky s kardiovaskulárním kompenzačním mechanismem na poruchy krevního tlaku). Lékař si tohoto musí být vědom před podáním přípravku Lipiodol Ultra Fluide a musí mít k dispozici odpovídající resuscitační vybavení.

- Diuretika

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

Bezpečnostní opatření pro použití: rehydratace před intraarteriálním podáním přípravku Lipiodol Ultra Fluide.

- Interleukin2

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

Interference s diagnostickými testy

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Lipiodol Ultra Fluide se tedy nesmí používat k hysterosalpingografii v případě suspektního nebo potvrzeného těhotenství.

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

Kojení

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

Fertilita

Z publikované literatury vyplývá, že u žen, které podstoupily hysterosalpingografii s přípravkem Lipiodol Ultra Fluide v rámci vyšetření pro infertilitu, byl pozorován vyšší výskyt následných těhotenství v porovnání se ženami, které podstoupily hysterosalpingografii s jodovými ve vodě rozpustnými kontrastními látkami. Základní mechanismus není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly zkoumány.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

Při lymfografii

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

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

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

Hysterosalpingografie

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

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

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

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

V případě embolizace periferních a centrálních cév:

Nebyly popsány žádné nežádoucí účinky specificky související s přípravkem Lipiodol Ultra Fluide. Závažné tromboembolické nežádoucí účinky, které mohou být fatální, však byly spojeny s nekontrolovaným šířením směsi obsahující přípravek Lipiodol Ultra Fluide a chirurgické lepidlo. Proto je třeba vzít v úvahu kauzální roli přípravku Lipiodol Ultra Fluide jako složky směsi (viz bod 4.4).

Transarteriální chemoembolizace

Většina nežádoucích reakcí není způsobena přípravkem Lipiodol Ultra Fluide, ale protinádorovými léky nebo vlastní embolizací.

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

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

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo: Nekróza kůže ^a
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Není známo: Post embolizační syndrom ^a , žilní intravazace ^b

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

^a v kontextu TAE nebo TACE

^b v kontextu HSG

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Celková podaná dávka nesmí překročit 20 ml přípravku Lipiodol Ultra Fluide.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Při použití u standardní transarteriální chemoembolizace (cTACE) pomocí selektivní intraarteriální jaterní injekce umožňuje Lipiodol Ultra Fluide jako olejová kontrastní látka

díky svým zneprůhledňujícím vlastnostem výkon vizualizovat a kontrolovat, jako vehikulum nést a eluovat protinádorové léky do uzlů hepatocelulárního karcinomu a jako přechodná embolizační látka podílet se na vaskulární embolizaci vyvolané během výkonu. cTACE jako selektivní intraarteriální jaterní injekční výkon kombinuje účinek lokoregionálního cíleného protinádorového léku s účinkem ischemické nekrózy vyvolané duální arterioportální embolizací. Zneprůhledňující vlastnosti přípravku Lipiodol Ultra Fluide a tropismus vůči jaterním nádorům umožňují provádět k účinnému sledování pacienta zobrazení po dobu několika měsíců po výkonu.

V případě embolizace periferních a centrálních cév:

Při smíchání s chirurgickým lepidlem na bázi kyanoakrylátu se Lipiodol Ultra Fluide používá jako rentgenkontrastní polymerizační zpomalovač. Při kontaktu s tělními tekutinami nebo tkáněmi se chirurgické lepidlo polymerizuje do pevného materiálu. Množství použitého přípravku Lipiodol Ultra Fluide ovlivňuje dobu polymerace. Přípravek Lipiodol Ultra Fluide, jako olejová kontrastní látka, umožňuje vizualizaci a kontrolu postupu díky svým opacifikačním vlastnostem.

Systematický přehled a analýza literatury kázaly trvale vysokou míru technické úspěšnosti cévní embolizace s přípravkem Lipiodol Ultra Fluide v kombinaci s lepidlem na bázi kyanoakrylátu v různých klinických stavech (jako je aktivní krvácení, nádor, vaskulární anomálie). Metaanalýza zahrnující 150 studií a více než 8 900 pacientů ukázala celkovou míru technické úspěšnosti 95,8 % [95% interval spolehlivosti: 95,4%; 96,3%] při použití přípravku Lipiodol v kombinaci s lepidlem k vaskulární embolizaci. Tato míra byla buď významně vyšší nebo podobná jako u jiných embolizačních technik (ligace, zkrat (shunt), skleroterapie a mikročástice) hlášených v 7 randomizovaných kontrolovaných studiích

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intralymfatické injekci

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

Část injektované kontrastní látky se dostává přes lymfatické uzliny do ductus thoracicus, z něhož přestupuje v žilním úhlu (angulus venosus) do krevního oběhu. Částice kontrastní látky uváznou v plicních kapilárách a vyvolávají zde dříve popsané olejové mikroembolie. Kontrastní látka se odbourává v obřích buňkách esterázou, přičemž vzniká jako rozpadový produkt jodid sodný, který je vylučován ledvinami.

O osudu ethylesteru stearinové kyseliny, který zbývá po odštěpení jódu, není nic známo.

Část kontrastní látky, která se dostane do jater, je odbourávána esterázami Kupferových hvězdčovitých histiocyty. Přitom vzniká jodid sodný, který je vylučován především ledvinami, ale také játry a pankreatem. Resorpce injektované kontrastní látky probíhá v různých tělesných tkáních a dutinách velmi zvolna, ale plynule. Tělesné tkáně jsou schopny štěpit molekulu jódesteru a resorbovat ji v různém rozsahu.

Po selektivní intraarteriální injekci

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

U postupů chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu doba uchovávání směsi s protinádorovými léčivými přípravky při teplotě 25 °C nemá za normálních okolností překročit 3 hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampule v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla, tvarovaný přířez, krabička
Velikost balení: 1 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

Přípravek Lipiodol Ultra Fluide lze míchat s chirurgickými lepidly na bázi kyanoakrylátu. Je nutné přísně dodržet návod k použití chirurgického lepidla používaného pro cévní embolizaci.

Přípravek se má aplikovat pacientovi ležícímu na zádech.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GUERBET
BP 57400
F-95943 Roissy CdG Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

48/001/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.01.2001 / 28.11.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 4. 2026