

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lodiolip 480 mg I/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 1280 mg etilnih estera jodiranih masnih kiselina ulja sjemenki maka, što odgovara 480 mg joda.

Lijek ne sadrži pomoćne tvari.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Opis lijeka: blijedo žuta do jantarno bistra uljasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U dijagnostičkoj radiologiji:

- vizualizacija limfnih žila i čvorova (limfoangioadenografija) i fistula (fistulografija) u dijagnostičke svrhe
- histerosalpingografija u žena u kojih se ispituje uzrok neplodnosti.

U intervencijskoj radiologiji:

- vizualizacija, lokalizacija i vektorizacija tijekom transarterijske kemoembolizacije hepatocelularnog karcinom intermedijarnog stadija u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U dijagnostičkoj radiologiji:

Limfoangioadenografija

Ubrizgavanje Lodiolipa u perifernu limfnu žilu omogućava vizualizaciju limfnog sustava do torakalnog voda. Prije nego što se ubrizga Lodiolip može se primijeniti injekcija odgovarajuće sterilne otopine za bojenje radi lokalizaciju limfnih kolektora. Uobičajena mjesta primjene uključuju prvi, treći ili četvrti interdigitalni prostor dorzuma stopala ili šake. Nakon disekcije pod lokalnom anestezijom slijedi punkcija obojene žile posebnom kanilom: kad se Lodiolip ubrizgava bolesnik mora biti u ležećem položaju na leđima. Za sporu primjenu potrebna je infuzijska pumpa. Brzina infuzije ne smije prelaziti 0,1 ml u minuti i mora biti prilagođena transportnom kapacitetu limfnog sustava. Ako se na mjestu primjene pojavi bol, potrebno je

smanjiti brzinu ubrizgavanja. Protok kontrastnog sredstva treba provjeriti radiografski kako bi se omogućila rana detekcija ekstravazacije ili nepravilnog uboda. Infuzija treba završiti kad se dosegne visina petog lumbalnog kralješka. Rendgenske snimke napravljene nakon završetka infuzije (faza punjenja: limfoangiogram) i sljedećeg dana (faza pohrane: limfadenogram) pružaju informacije o morfološkim promjenama u oslikanim limfnim žilama i limfnim čvorovima.

Preporučena doza

Za vizualizaciju ingvinalnih, ilijačnih i paraaortnih limfnih čvorova u odraslih, obično se primijeni najviše između 4 i 7 ml Lodiolipa po ekstremitetu. Kada su limfni čvorovi očigledno povećani, injicira se do 10 ml po ekstremitetu. Uljna mikroembolija pluća može se opaziti na rendgenskoj snimci prsnog koša s početkom pri ukupnoj dozi većoj od 14 ml. Ne smije se premašiti najveća ukupna doza kontrastnog sredstva od 20 ml. Ako ilijačni i paraaortni čvorovi izgube funkciju pohrane (nakon radioterapije ili limfadenektomije) dozu treba prepoloviti.

Za oslikavanje aksilarnih limfnih čvorova injiciranjem u dorzum šake, dovoljno je između 3 i 6 ml Lodiolipa.

Starije osobe

Lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika starijih od 65 godina s osnovnim patološkim stanjima kardiovaskularnog, respiratornog ili neurološkog sustava. U bolesnika sa zatajenjem kardiorespiratornog sustava, dozu je potrebno prilagoditi ili odustati od same pretrage jer će dio lijeka privremeno embolizirati plućne kapilare.

Pedijatrijska populacija

Dozu je potrebno proporcionalno smanjiti i u djece i bolesnika premale tjelesne težine. U dojenčadi u dobi između 1 i 2 godine, dovoljna je doza od 1 ml po ekstremitetu.

Fistulografija

Količina kontrastnog sredstva koju treba primijeniti mora se odrediti prije pretrage. Količina kontrastnog sredstva temelji se na procijenjenim dimenzijama fistule.

Za jednu pretragu, Lodiolip se općenito primjenjuje u jednoj dozi.

Histerosalpingografija

Vođeni fluoroskopijom, u intrauterinu šupljinu polako ubrizgavajte 2 ml Lodiolipa u jednom navratu, dok se ne utvrdi prohodnost jajovoda.

Ukupni volumen koji će se ubrizgati ovisi o kapacitetu maternične šupljine i obično ne prelazi 15 ml.

Doza Lodiolipa primijenjena u histerosalpingografiji treba biti što manja kako bi se minimizirao potencijalni rizik za disfunkciju štitnjače.

Tijekom histerosalpingografije sredstvo se polako ubrizgava u cervikalni kanal kroz odgovarajući kateter ili kanilu.

Ako bolesnica osjeti znatnu nelagodu, primjenu injekcije treba prekinuti.

Pretragu je poželjno provoditi tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa.

U intervencijskoj radiologiji:

Transarterijska kemoembolizacija hepatocelularnog karcinoma

Primjenjuje se selektivnom intraarterijskom kateterizacijom jetrene arterije. Postupak se mora provoditi odgovarajućom opremom u okruženju uobičajenom za intervencijsku radiologiju. Doza Lodiolipa ovisi o opsegu lezije, ali u odraslih bolesnika obično ne smije premašiti ukupnu dozu od 15 ml.

Lodiolip se može miješati s lijekovima protiv karcinoma kao što su cisplatin, doksorubicin, epirubicin i mitomicin.

U tom se slučaju treba strogo pridržavati uputa i mjera opreza za primjenu lijekova protiv karcinoma.

Upute za pripremu mješavine Lodiolipa i lijeka protiv karcinoma:

- Pripremite dvije štrcaljke koje su dovoljno velike za ukupni volumen mješavine. Prva štrcaljka sadržavat će otopinu lijeka protiv karcinoma, a druga štrcaljka Lodiolip.
- Spojite te dvije štrcaljke na trokraki sigurnosni ventil.
- Potiskivanjem i izvlačenjem sadržaja iz jedne u drugu štrcaljku 15 do 20 puta, dobije se homogena mješavina. Preporučuje se početi potiskivanjem štrcaljke u kojoj se nalazi lijek protiv karcinoma.
- Mješavina se priprema kad je vrijeme za upotrebu i treba je primijeniti ubrzo nakon pripreme (u roku od 3 sata). Ako se tijekom postupka intervencijske radiologije za to ukaže potreba, mješavina se može ponovno homogenizirati kao što je prethodno opisano.
- Kada se dobije odgovarajuća mješavina, upotrijebite štrcaljku od 1 do 3 ml za injiciranje u mikrokateter.
Postupak se može ponavljati svakih 6 do 8 tjedana, ovisno o odgovoru tumora i stanju bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost Lodiolipa u transarterijskoj kemoembolizaciji kod hepatocelularnog karcinoma u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Starije osobe

Lijek se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika starijih od 65 godina s osnovnom bolešću kardiovaskularnog, respiratornog ili živčanog sustava.

Smanjenjem primijenjene doze može se spriječiti ne-ciljana plućna embolija, koja može nastati tijekom hepatičke kemoembolizacije.

Način primjene

Lodiolip treba primijeniti uporabom prikladne staklene štrcaljke ili drugog proizvoda za koji je kompatibilnost s lijekom Lodiolip potvrđena ispitivanjem. Potrebno je slijediti važeće upute za uporabu koje se odnose na te uređaje (vidjeti dio 6.2).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar (etilni esteri jodiranih masnih kiselina ulja sjemenki maka)
- hipertireoza
- bolesnici s traumatskim ozljedama, nedavnom hemoragijom ili krvarenjem (rizik od ekstravazacije ili embolije)
- bronhografija (primjena bi brzo ispunila bronhiole i alveole)
- aktivna tuberkuloza

- bolesnici s teškim sistemskim bolestima

Dodatne kontraindikacije specifične za primjenu u histerosalpingografiji:

- trudnoća
- akutna upalna bolest zdjelice

Dodatne kontraindikacije specifične za primjenu u transarterijskoj kemoembolizaciji:

- Intraarterijska primjena kombinacije Lodiolipa i lijekova protiv karcinoma koji se primjenjuju u liječenju hepatocelularnog karcinoma mogu imati ishemijske i toksične učinke na žučne vodove. Stoga, ako se ne može provesti poslijeintervencijska drenaža, liječenje je kontraindicirano u području jetre s dilatiranim žučnim vodovima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lodiolip se ne smije primijeniti intravenskim ili intratekalnim putem.

Postoji rizik od preosjetljivosti, bez obzira na primijenjenu dozu.

Primjenu Lodiolipa u bolesnika s primarnim limfedemom treba pažljivo razmotriti zbog mogućeg pogoršanja edema.

Upozorenja

Limfografija

Nakon limfografije Lodiolipom u većine bolesnika dolazi do plućne embolizacije jer dio otopine privremeno embolizira plućne kapilare. Klinički dokaz takve embolizacije dobije se rijetko, obično odmah ili možda s odgodom od nekoliko sati do nekoliko dana, a obično je prolazne naravi. Zbog toga je u bolesnika s oštećenom plućnom funkcijom, kardiorespiratornim zatajenjem ili postojećim opterećenjem na desnoj strani srca, dozu potrebno prilagoditi ili odustati od same pretrage, osobito u bolesnika starije dobi. Dozu Lodiolipa treba smanjiti i nakon kemoterapije ili radioterapije, jer će limfni čvorovi biti znatno smanjenog volumena i preuzet će samo malu količinu kontrastnog sredstva. Tijekom primjene injekcije preporučuje se osigurati radiološko ili radioskopsko vođenje. Pojava invazije pluća može se minimizirati ako se osigura radiografska potvrda intralimfatičkog (a ne venskog) ubrizgavanja te ako se postupak prekine kada sredstvo postane vidljivo u torakalnom kanalu ili se uoči prisutnost limfatičke opstrukcije.

Preosjetljivost

Sva jodna kontrastna sredstva mogu izazvati slabije ili jače reakcije preosjetljivosti koje mogu biti životno opasne. Te reakcije preosjetljivosti alergijske su naravi (ako su ozbiljne nazivaju se anafilaktičke reakcije) ili nisu alergijske naravi.

Mogu se razviti odmah (unutar 60 minuta) ili s odgodom (do 7 dana kasnije). Anafilaktičke reakcije mogu nastupiti odjednom i imati smrtni ishod. Ne ovise o dozi, mogu se pojaviti neposredno nakon prve primjene otopine i često su nepredvidljive.

Zbog rizika od pojave jake reakcije, oprema za oživljavanje mora biti raspoloživa odmah.

Bolesnici koji su već imali reakciju preosjetljivosti nakon prethodne primjene Lodiolipa ili s anamnezom preosjetljivosti na jod, pod povećanim su rizikom od još jedne takve reakcije nakon ponovne primjene te se stoga smatraju bolesnicima pod rizikom.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s pozitivnom anamnezom alergije ili astme.

Ubrizgavanje Lodiolipa može otežati simptome postojeće astme. U bolesnika u kojih astma nije kontrolirana liječenjem, odluku o primjeni Lodiolipa treba donijeti nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Štitnjača

Jodno kontrastno sredstvo može utjecati na funkciju štitnjače zbog sadržaja slobodnog joda i može uzrokovati hipertireozu u predisponiranih bolesnika. Pod rizikom su bolesnici s latentnom hipertireozom i oni s autonomnom funkcijom štitnjače. Jodizam nastaje češće uz Lodiolip nego uz primjenu organskih derivata joda topivih u vodi.

Limfografija uzrokuje zasićenost štitnjače jodom još nekoliko mjeseci, pa je prije radiološke pretrage potrebno provesti pretrage štitnjače.

Nakon injiciranja jodnog kontrastnog sredstva, osobito u bolesnika sa strumom ili distireozom u anamnezi, postoji rizik od epizode hipertireoze ili razvoja hipotireoze. Rizik od hipotireoze postoji i u novorođenčadi koja je primila, ili čije su majke primile, jodno kontrastno sredstvo. Poremećaji fetalne štitnjače (uključujući fetalnu strumu) zabilježeni su nakon majčine izloženosti otopini Lipiodol Ultra Fluide / referentni lijek (kao što pokazuje histerosalpingografija) (vidjeti dio 4.6). Nakon primjene otopine u novorođenčadi, a posebice one prijevremeno rođene, probir na hipotireozu treba provoditi sustavno određivanjem TSH i moguće slobodnog fT4, 7 do 10 dana i 1 mjesec nakon primjene.

Nakon pretrage jodnim kontrastnim sredstvom, bolesnike pod rizikom mora pažljivo nadzirati endokrinolog.

Nakon pretrage u kojoj je primijenjen Lodiolip, funkciju štitnjače treba pažljivo ispitati kako bi se detektirao razvoj hipotireoze, posebice u bolesnika sa subkličičkom hipotireozom. Mjerenje TSH-a i fT4 treba provesti prije pretrage radi identifikacije bolesnika u kojih već postoji rizik od hipotireoze.

Kad se primjenjuje u postupku histerosalpingografije u bolesnica u kojih postoji rizik od hipotireoze, funkciju štitnjače treba pažljivo nadzirati još nekoliko mjeseci poslije postupka, a bolesnice pratiti zbog mogućeg razvoja hipotireoze. Kako bi se minimizirao potencijalni rizik za nastanak disfunkcije štitnjače, doza Lodiolipa mora biti što manja.

Histerosalpingografija

Tijekom postupka histerosalpingografije može doći do intravazacije, što u nekoliko sati nakon postupka može prouzročiti tešku plućnu ili cerebralnu emboliju. Ako se na intravazaciju posumnja ili se ona potvrdi, postupak histerosalpingografije primjenom Lodiolipa treba odmah prekinuti.

Nadležni liječnik treba bolesnicu pažljivo pratiti zbog embolijskih komplikacija te će također odrediti odgovarajuću daljnju skrb.

Transarterijska kemoembolizacija

Transarterijska kemoembolizacija ne preporučuje se u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (rezultat Child-Pugh ≥ 8), uznapredovalom disfunkcijom jetre, makroskopskom invazijom i/ili širenjem ekstrahepatičkog tumora.

Postupak hepatičke intraarterijske primjene može prouzročiti ireverzibilnu insuficijenciju jetre u bolesnika s ozbiljnim poremećajem rada jetre i/ili u onih koji su podvrgnuti višestrukim primjenama u kratkim vremenskim razmacima. U više od 50 % slučajeva zamjene jetre s tumorom, razine bilirubina veće od 2 mg/dl, razine laktat dehidrogenaze veće od 425 mg/dl,

razine aspartat aminotransferaze veće od 100 IU/l i dekompenzirane ciroze, zabilježena je povezanost s povećanom postproceduralnom smrtnošću.

Varikoze jednjaka potrebno je pažljivo pratiti jer mogu puknuti odmah nakon postupka liječenja. Ako se pokaže da postoji rizik od puknuća, prije postupka transarterijske kemoembolizacije treba učiniti endoskopsku skleroterapiju / ligaturu.

Insuficijenciju bubrega izazvanu jednim kontrastnim sredstvom mora se sustavno sprječavati pravilnom rehidracijom prije i poslije transarterijske kemoembolizacije hepatocelularnog karcinoma. Rizik od superinfekcije liječenog područja u pravilu se sprječava primjenom antibiotika.

Embolijske i trombotske komplikacije

Nekontrolirana migracija etilnih estera jodiranih masnih kiselina ulja sjemenki maka (proizvođača Guerbet) u arterijsko-venski sustav može izazvati privremeno začepljenje malih krvnih žila (uljna embolija) u različitim organima. Dokaz takve embolizacije je rijedak, obično se pojavi odmah, ali može biti i s odgodom od nekoliko sati ili dana i obično je prolazan. Najčešće zabilježene lokalizacije takvog događaja uključuju plućne embolije, cerebralne embolije (koje mogu dovesti do cerebralnog infarkta) i embolije kože (koje mogu dovesti do nekroze kože). Bolesnike je potrebno upozoriti na moguće znakove embolije i na potrebu da se obrate liječniku ili odu u bolnicu ako im se pojave bilo koji simptomi.

Mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Prije pretrage:

Identificirajte bolesnike pod rizikom detaljnim pitanjima o povijesti bolesti.

U bolesnika s najvećim rizikom od reakcija nepodnošljivosti (onih za koje je poznato da ne podnose kontrastno sredstvo) predlaže se premedikacija primjenom kortikosteroida i H1-antihistaminika. Međutim, oni ne sprječavaju pojavu teškog ili smrtonosnog anafilaktičkog šoka.

Tijekom cijele pretrage potrebno je osigurati sljedeće:

- medicinski nadzor
- održavanje venskog pristupa.

Poslije pretrage:

Poslije primjene kontrastnog sredstva bolesnika se mora promatrati najmanje 30 minuta jer se većina ozbiljnih nuspojava događi u tom vremenu.

Bolesnika se mora upozoriti na mogućnost odgođenih reakcija (koje se mogu pojaviti do sedam dana poslije primjene) (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

Transarterijska kemoembolizacija

Jodna kontrastna sredstva mogu prolazno narušiti bubrežnu funkciju ili pogoršati postojeće zatajenje bubrega. Preventivne mjere su sljedeće:

- Identificirajte bolesnike pod rizikom, tj. bolesnike koji su dehidrirani ili imaju zatajenje bubrega, dijabetes, teško zatajenje srca, monoklonsku gamopatiju (multipli mijelom, Waldenströmovu makroglobulinemiju), anamnezu zatajenja bubrega nakon primjene jednog kontrastnog sredstva, djecu mlađu od 1 godine i bolesnike starije dobi s ateromima.
- Hidrirajte bolesnika prije i poslije pretrage.

- Izbjegavajte kombinacije s nefrotoksičnim lijekovima. Ako je takva kombinacija neophodna, potrebno je intenzivirati laboratorijsko praćenje bubrežne funkcije. Lijekovi na koje se to osobito odnosi uključuju aminoglikozide, spojeve organske platine, visoke doze metotreksata, pentamidina, foskarneta i određene antivirusne lijekove [aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vankomicin, amfotericin B, imunosupresive kao što su ciklosporin ili takrolimus, ifosfamid.
- Omogućite da između radioloških pretraga ili intervencija uz primjenu injekcija jednog kontrastnog sredstva protekne najmanje 48 sati ili odgodite daljnje pretrage ili intervencije dok se bubrežna funkcija ne vrati na početne vrijednosti.
- U bolesnika s dijabetesom liječenih metforminom provjerite laktacidozu praćenjem kreatinina u serumu. Normalna bubrežna funkcija: prekinite uzimanje metformina prije i najmanje 48 sati poslije primjene kontrastnog sredstva ili dok se bubrežna funkcija ne vrati na početne vrijednosti.

Poremećen rad bubrega: Metformin je kontraindiciran. U hitnim slučajevima, ako je pretraga neophodna, potrebno je poduzeti mjere opreza, tj. prekinuti uzimanje metformina, hidrirati bolesnika, pratiti bubrežnu funkciju i testirati na znakove laktacidoze.

Kardiovaskularne i/ili plućna komorbiditete valja procijeniti prije započinjanja postupka transarterijske kemoembolizacije.

Razno

Injiciranje u određene fistule zahtijeva krajnji oprez kako bi se izbjeglo probijanje krvne žile, uzimajući u obzir rizik od masne embolije. Potreban je oprez da se Lodiolip ne ubrizga u područja krvarenja ili traume.

U bolesnika s primarnim limfedemom potrebno je pažljivo provjeriti indikacije za primjenu Lodiolipa jer se stanje može pogoršati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima

- Metformin

U bolesnika s dijabetesom, intraarterijska primjena Lodiolipa može prouzročiti laktacidozu potaknutu smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika u kojih će se provesti transarterijska kemoembolizacija uzimanje metformina treba prekinuti 48 sati prije pretrage i nastaviti tek kada od postupka protekne 2 dana.

Kombinacije lijekova na koje treba obratiti pažnju

- Beta-blokatori, vazoaktivne tvari, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora

Ti lijekovi smanjuju djelotvornost lijekova koji se primjenjuju tijekom anafilaktičkih reakcija na kontrastne tvari (lijekovi s mehanizmima kardiovaskularne kompenzacije za poremećaje krvnog tlaka). Liječnik to mora znati prije nego što se primijeni Lodiolip i na raspolaganju mora biti odgovarajuća oprema za oživljavanje.

- Diuretici

Budući da diuretici mogu prouzročiti dehidraciju, povećan je rizik od akutnog zatajenja bubrega, a osobito kad se primijene velike doze kontrastnog sredstva.

Mjere opreza pri uporabi: rehidracija prije intraarterijske primjene Lodiolipa.

- Interleukin 2

Rizik od razvoja reakcija na kontrastno sredstvo kao što su kožni osip ili rjeđe hipotenzija, oligurija ili čak zatajenja bubrega, povećan je ako je bolesnik prethodno liječen interleukinom 2 (i.v. put).

Interferencija s dijagnostičkim testovima

Budući da se Lodiolip zadrži u tijelu nekoliko mjeseci, rezultati dijagnostičkih pretraga štitnjače mogu biti lažni do dvije godine nakon limfografije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene Lodiolipa tijekom trudnoće nije dokazana. Primjena Lodiolipa tijekom trudnoće rezultira prijenosom joda, što vjerojatno ometa funkciju štitnjače fetusa. Iako je ta anomalija prolazna, ona predstavlja potencijalni rizik od oštećenja mozga i trajne hipotireoze; stoga je potrebno pratiti funkciju štitnjače i pažljivo medicinski nadzirati novorođenče.

Posljedično, u trudnoći se Lodiolip smije primijeniti samo ako je to neizostavno potrebno i pod strogim medicinskim nadzorom.

Lodiolip se ne smije primijeniti za postupak histerosalpingografije ako se sumnja ili je potvrđena trudnoća.

Razvoj hipotireoze u majke nakon postupka histerosalpingografije i mogućnost dugog poluvijeka lijeka, u slučaju uspješne trudnoće, zahtijevaju nadzor funkcije štitnjače fetusa i novorođenčadi (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su značajno izlučivanje joda u majčino mlijeko nakon intramuskularne primjene Lodiolipa. Pokazalo se da jod putem probavnog trakta dojenčadi prelazi u krvožilni sustav, a to bi u njih moglo ometati funkciju štitnjače. Kao preventivna mjera, dojenje se mora obustaviti 12 do 24 sata nakon primjene Lodiolipa.

Plodnost

Prema objavljenim literaturnim podacima, žene u kojih se postupak histerosalpingografije u kontekstu pretrage plodnosti provodio uz Lodiolip pokazale su višu incidenciju budućih trudnoća u usporedbi sa ženama u kojih se histerosalpingografija provodila primjenom vodotopivih jodnih kontrastnih sredstava. Osnovni mehanizam nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada strojevima nisu bili istraživani.

4.8 Nuspojave

Većina nuspojava povezana je s dozom te je stoga potrebno primjenjivati najmanju moguću dozu.

Primjena Lodiolipa uzrokuje reakciju na strano tijelo uz stvaranje makrofaga i divovskih stanica tipa stranog tijela i pojavu sluzi u sinusima, plazmacitoze i kasnije promjene vezivnog tkiva u limfnim čvorovima. Zdravi limfni čvorovi podnose posljedično smanjen kapacitet prijenosa. U prethodno oštećenim limfnim čvorovima ili hipoplastičnim limfnim čvorovima, te promjene mogu pogoršati postojeću limfostazu.

Moguće su reakcije preosjetljivosti. Te reakcije mogu obuhvaćati jedan ili više učinaka koji se pojave istodobno ili u slijedu i obično uključuju kožne, respiratorne i/ili kardiovaskularne manifestacije, od kojih svaka može biti znak upozorenja na razvoj šoka, a u vrlo rijetkim slučajevima mogu biti čak i smrtonosne.

Limfografija

Tijekom 24 sata poslije pretrage može se opaziti porast temperature nakon čega slijedi vrućica s temperaturom od 38 do 39°C.

Uljni mikrougrušci mogu biti prisutni sa ili bez kliničkih simptoma. U vrlo rijetkim slučajevima, oni mogu izgledom i veličinom sličiti organskim ugrušcima. Na rendgenskim snimkama pluća izgledaju kao točkaste ili ravne neprozirnosti. Može doći do prolaznog porasta temperature. Uljni mikrougrušci pojavljuju se češće nakon predoziranja kontrastnim sredstvom ili iznimno brze infuzije. Njihovom nastanku pogoduju anatomske abnormalnosti kao što su limfno-venske fistule ili smanjen kapacitet punjenja limfnog čvora (u starijih ili nakon radioterapije ili terapije citostaticima).

Posebice su pod rizikom od nastanka cerebralnih uljnih mikrougrušaka bolesnici sa srčanim desno-lijevim spojem (šantom) i oni s opsežnom plućnom embolijom.

Histerosalpingografija

S histerosalpingografijom se povezuje mogući nastanak venske intravazacije koja dovodi do cerebralne embolije ili plućne embolije.

Česte komplikacije uključuju prolaznu vrućicu s blago povišenom temperaturom, obično do 38°C, popraćenu bolom u zdjelici.

U slučajevima latentne infekcije nakon postupka, zabilježene su epizode salpingitisa i zdjelice peritonitisa. Rijetke su reakcije poput stvaranje granuloma. Međutim, mogu biti ozbiljne jer predstavljaju rizik od perforacije.

Može se razviti hipotireoza, osobito u bolesnica sa subkliničkom hipotireozom.

Transarterijska kemoembolizacija

Većinu nuspojava ne uzrokuje Lodiolip nego nastaju zbog lijekova protiv karcinoma ili embolizacije.

Najčešća nuspojava liječenja transarterijskom kemoembolizacijom jest postembolizacijski sindrom (vrućica, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) i prolazne promjene u rezultatima pretraga funkcije jetre. Te reakcije mogu biti izazvane lijekovima protiv karcinoma ili samim intervencijskim postupkom.

U tablici u nastavku navedene su nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti na temelju sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija sustava	organskih	Učestalost: nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava		Nepoznato: preosjetljivost, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji		Nepoznato: hipotireoza, hipertireoza
Poremećaji živčanog sustava		Nepoznato: cerebralna embolija, hepatička encefalopatija ^a

Krvožilni poremećaji	Nepoznato: pogoršanje limfedema
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Nepoznato: plućna embolija, dispneja, kašalj, plućni edem ^a , pleuralni izljev ^a , sindrom akutnog respiratornog distresa ^a , pneumonitis ^a
Poremećaji probavnog sustava	Nepoznato: povraćanje, proljev, mučnina, pankreatitis ^a , ascites ^a
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato: kolecistitis ^a , bilom ^a , zatajenje jetre ^a , infarkt jetre ^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato: vrućica, bol na mjestu primjene*
Infekcije i infestacije	Nepoznato: apsces jetre ^a
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato: nekroza kože ^a
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Nepoznato: postembolizacijski sindrom ^a , intravazacija vene ^b

* Na mjestu uboda može se pojaviti bol ili oticanje. U većini slučajeva to je prouzročeno ekstravazacijom kontrastnog sredstva. Te su reakcije obično prolazne i bez posljedica.

^a u kontekstu transarterijske embolizacije ili transarterijske kemoembolizacije

^b u kontekstu histerosalpingografije

Pedijatrijska populacija

Očekivana priroda nuspojava povezanih s Lodiolipom jednaka je kao i u slučaju nuspojava zabilježenih u odraslih. Njihova učestalost ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do respiratornih, kardijalnih ili cerebralnih komplikacija koje su potencijalno smrtonosne. Mikroembolija se može razviti češće u kontekstu predoziranja.

Ukupna primijenjena doza Lodiolipa ne smije prelaziti 20 ml.

Liječenje predoziranja usmjereno je na brzo uvođenje simptomatskog liječenja i potporu svih vitalnih funkcija. Zdravstvene ustanove u kojima se provode pretrage s kontrastnim sredstvima moraju biti opremljene lijekovima i opremom za hitnu pomoć.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kontrastna sredstva; radiokontrastna sredstva netopiva u vodi; ATK oznaka: V08AD01.

Atomi joda vezani na etilne estere masnih kiselina iz ulja sjemenki maka upijaju rendgenske zrake. Učinak kontrasta ovisi o toj sposobnosti upijanja.

Primjenjivan u konvencionalnoj transarterijskoj kemoembolizaciji (engl. *conventional Trans-Arterial Chemo-Embolisation*, cTACE) selektivnim intraarterijskim hepatičkim injiciranjem, Lodiolip kao uljasto kontrastno sredstvo, omogućava vizualizaciju i kontrolu postupka zahvaljujući svojim svojstvima neprozirnosti, služi kao sredstvo za prijenos i eluciju lijekova protiv karcinoma u nodule hepatocelularnog karcinoma i, kao prolazni embolizator, pridonosi vaskularnoj embolizaciji izazvanoj tijekom postupka. Kao postupak selektivnog intraarterijskog hepatičkog injiciranja, konvencionalni TACE kombinira učinak lokalno-regionalno ciljanog lijeka protiv karcinoma s učinkom ishemijske nekroze izazvane dvostrukom arterijsko-portalnom embolizacijom. Svojstva neprozirnosti Lodiolipa i tropizam za tumore jetre omogućavaju oslikavanje učinka postupka tijekom nekoliko daljnjih mjeseci, što znači učinkovito praćenje bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intralimfatičkog injiciranja

Najveći udio kontrastnog sredstva akumulira se u retikulumu limfnog čvora gdje potakne reakciju na prisutnost stranog tijela. Kapljice ulja prolaze fagocitozu multinukleusnih divovskih stanica tek nekoliko dana kasnije.

Dio injiciranog kontrastnog sredstva ulazi u torakalni vod putem limfnih čvorova; otuda dopijeva u krvotok u venskom kutu (*angulus venosus*). Čestice kontrastnog sredstva bivaju zatvorene u plućnim kapilarama, gdje uzrokuju prethodno opisanu uljnu mikroemboliju. Kontrastno sredstvo se u divovskim stanicama razgrađuje djelovanjem esteraze. To dovodi do stvaranja produkta razgradnje natrijevog jodida, koji se izlučuje putem bubrega. Sudbina etil-estera stearinske kiseline nakon uklanjanja joda nije poznata.

Udio kontrastnog sredstva koji dospije u jetru razgrade esteraze Kupfferovih zvjezdastih histiocita. Time nastaje natrijev jodid koji se izlučuje prvenstveno putem bubrega, ali i putem jetre i gušterače. Resorpcija injiciranog kontrastnog sredstva događa se u različitim tjelesnim tkivima i šupljinama vrlo polako, ali ujednačeno. Tjelesna tkiva sposobna su rascijepiti molekule jednog estera i resorbirati ih u različitoj mjeri.

Nakon selektivnog intraarterijskog injiciranja

Jod se eliminira uglavnom putem mokraćne. Nakon selektivnog injiciranja u jetrenu arteriju radi transarterijske kemoembolizacije hepatocelularnog karcinoma, Lodiolip se značajno više koncentrira u tumoru nego u okolnom zdravom tkivu jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Pokazalo se da Lodiolip otapa polistiren, zbog toga se jednokratne štrcaljke izrađene od tog materijala ne smiju upotrijebiti za primjenu ovoga pripravka. Lodiolip treba primijeniti uporabom prikladne staklene štrcaljke ili drugog proizvoda za koji je kompatibilnost s lijekom Lodiolip potvrđena ispitivanjem. Potrebno je slijediti važeće upute za uporabu koje se odnose na te uređaje.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Mješavina Lodiolipa i lijeka protiv karcinoma priprema se kad je vrijeme za primjenu te je treba primijeniti ubrzo nakon pripreme (u roku od 3 sata).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ampulu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule od prozirnog stakla (vrsta I), oblikovana podloga, kutija.
Veličina pakiranja: 1 x 10 ml

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina Lodiolipa je formulirana za izravnu primjenu u limfnu žilu ili fistulu u dijagnostičkoj radiologiji.

U postupku transarterijske kemoembolizacije, prije primjene selektivnom intraarterijskom kateterizacijom u jetrenu arteriju, otopinu je potrebno izmiješati s određenim lijekovima protiv karcinoma (vidjeti dio 4.2).

Treba je primijeniti bolesniku koji leži na leđima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GUERBET
BP 57400
95943 ROISSY CDG CEDEX
FRANCUSKA

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-617130341

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-