

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LIPIODOL ULTRA-FLUID 480 mg/10 mL enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

10 mL'lik ampul 4,8 g kombine iyoda eşdeğer 12,8 g yağ asitlerinin iyotlu etil esterleri karışımı içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Radyolojik tetkikler için enjeksiyonluk röntgen kontrast çözeltisi
15°C'de viskozite: 70 cP (centipoise)
37°C'de viskozite: 25 cP
15°C'de görece yoğunluk: 1,280

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tanısal radyolojide

- Lenfografi
- Karaciğer lezyonlarının tanısı
- İnfertilite araştırması yapılan kadınlarda histerosalpingografi (HSG)

Selektif hepatic arter enjeksiyonu ile malign lezyonların karaciğerde veya karaciğer dışında yayılımının tanısı.

Girişimsel radyolojide

- Erişkinlerde orta evredeki hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu (TAKE) sırasında görüntüleme, lokalizasyon ve vektörizasyonu
- Cerrahi yapıştırıcılar ile birlikte vasküler embolizasyon

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tanısal radyolojide:

- Lenfografi

Ekstremitelerde kontrastı arttırmak için sadece lenfatik yol aracılığıyla uygulanan normal doz 5 ila 7 mL (olgunun boyuna bağlı olarak), bilateral ayak lenfografisi için ise 10 ila 14 mL'dir. Bu doz, çocuklarda orantılı şekilde azaltılmalıdır. 1 ila 2 yaşındaki bebeklerde ekstremitelere başına 1 mL doz yeterlidir.

- Karaciğer lezyonlarının tanısı

Normal doz lezyonların boyutuna göre hasta başına 2 ila 10 mL arasında değişir. LIPIODOL bazen küçük miktarlarda suda çözünen iyotlu kontrast madde ile karıştırılır. LIPIODOL'un tümörsüz karaciğerden elimine olabilmesi için selektif enjeksiyondan 7 ila 15 gün sonra görüntüleme yapılmalıdır.

- Histerosalpingografi (HSG)

LIPIODOL'un floroskopik kontrol ile endometriyal kaviteye enjeksiyonunda aseptik teknik kullanılır. Tüp açıklığı tespit edilene kadar LIPIODOL 2 mL artış ile enjekte edilir. Toplam enjeksiyon hacmi genellikle 15 mL'yi geçmemekle birlikte, rahim boşluğunun hacmine bağlıdır.

Histerosalpingografi için LIPIODOL dozu, tiroid disfonksiyonu riski olasılığını en aza indirmek için olabildiğince düşük tutulmalıdır.

LIPIODOL'un periton boşluğuna girip girmediğini tanımlamak için 24 saat sonra görüntüleme tekrarlanmalıdır.

LIPIODOL kullanmadan önce gebelik, kürtaj veya konizasyonun öncesinde veya sonrasında veya 30 gün içerisinde belirgin servikal erozyon, endoserviksit ve intrauterin kanama olup olmadığı tespit edilmelidir.

Girişimsel radyolojide:

Hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu

İşlem uygun teçhizat ile tipik girişimsel radyoloji ortamında yapılmalıdır. LIPIODOL dozu lezyonun boyutuna bağlıdır fakat genelde erişkinlerde toplam doz 15 mL'yi aşmamalıdır.

LIPIODOL, sisplatin, doksorubisin, epirubisin ve mitomisin gibi antikanser ilaçlarla karıştırılabilir.

Antikanser ilaçların kullanımına dair talimat ve önlemlere kesinlikle uyulmalıdır.

LIPIODOL, ile antikanser ilaçların karıştırılması:

- Toplam karışım hacmini alacak büyüklükte iki şırınga hazırlanır. Birinci şırınga antikanser ilaç çözeltisini, ikinci şırınga LIPIODOL içerir.
- İki şırınga 3 yönlü musluğa takılır.

- Homojen bir karışım elde etmek için iki şırınga arasında 15 ila 20 kez ileri geri hareket uygulanır. Önce antikanser içeren şırıngayı boşaltarak başlanması önerilir.
- Karışım kullanılacağı zaman hazırlanmalı ve hazırlandıktan hemen sonra (3 saat içinde) kullanılmalıdır. Girişimsel radyoloji işlemi sırasında gerekirse karışım yukarıda tanımlandığı şekilde tekrar homojenize edilebilir.
- Yeterli karışım elde edildiğinde mikro-katetere enjekte etmek için 1 ila 3 mL'lik bir şırınga kullanılır.

Tümör yanıtına ve hastanın durumuna göre bu işlem 4 ila 8 haftada bir tekrarlanabilir.

Cerrahi tutkullarla embolizasyon

Her embolizasyon işlemi için LIPIODOL dozu lezyonların boyutuna bağlı olarak belirlenir. Sıvı embolizasyon maddeyi ile LIPIODOL oranı %20 ila 80 arasında değişebilir fakat karışım genellikle 50/50 oranındadır.

Enjeksiyon hacmi 15 mL'yi aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

LIPIODOL, cam şırınga veya LIPIODOL ile geçimliliği kanıtlanmış olan başka bir uygulama cihazı kullanılarak, yavaş enjeksiyon veya kateter yoluyla uygulanmalıdır. Bu cihazların kullanım talimatlarına uyulmalıdır (bkz. Bölüm 6.2 – Geçimsizlikler).

Tanısal radyolojide

- Lenfografi

Lenf kanalına yerleştirilmiş bir kateter yoluyla uygulanır. Lenf kanallarının yerini belirlemek için ilk önce boya enjekte edilebilir.

- Karaciğer lezyonlarının tanısı

Yalnızca intraarteriyel yoldan.

- Yetişkinlerde histerosalpingogram (HSG)

Histerosalpingografi uygulaması uygun bir kateter veya kanül yoluyla rahim servikal kanalı içine yavaş enjeksiyonla yapılır. Eğer hasta aşırı rahatsızlık hissederse enjeksiyon durdurulmalıdır. Muayene tercihen menstrüel siklusun foliküler fazı sırasında yapılmalıdır.

Girişimsel radyolojide

- Hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu

Hepatik arterin selektif intraarteriyel kateterizasyonu yoluyla uygulanır.

- Cerrahi tutkullarla embolizasyon

Özel selektif arteriyel kateterizasyon.

Özel popülasyonlara ait ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Özel bir doz ayarlamasına yönelik bir gereksinim tanımlanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Özel bir doz ayarlamasına yönelik bir gereksinim tanımlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Lenfografi

Doz, çocuklarda orantılı şekilde azaltılmalıdır.

Düşük ağırlıklı hastalar

Bu popülasyonda doz orantılı olarak azaltılmalıdır.

Girişimsel radyolojide:

Hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu

Hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonunda LIPIODOL kullanımının etkililik ve güvenliliği çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Lenfografi

Altta yatan kardiyovasküler sistem, solunum ve sinir sistemi hastalıkları olan 65 yaşın üzerindeki hastalarda bu ürün dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Ürünün kısmen pulmoner kılcal damarları geçici olarak embolize ettiği dikkate alınır, kardiyorespiratuar yetmezliği olan yaşlı hastalarda doz ayarlanmalı veya inceleme iptal edilmelidir.

Girişimsel radyolojide:

Hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu

Bu ürün, altta yatan kardiyovasküler, respiratuar ve sinir sistemi hastalığı olan 65 yaş üzeri yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Tanısal radyolojide:

- LIPIODOL'e (haşhaş tohumu yağının iyotlu yağ asitlerinin etil esterlerine) aşırı duyarlılık
- Hipertiroidizm
- Travmatik lezyonlar, hemoraji veya yakın zamanlı kanama (ekstravazasyon veya emboli riski)
- Aktif tüberküloz
- Bronkografi (bu ürün bronşiyollerin ve alveollerin hızla dolmasına yol açar)
- Ciddi sistemik hastalığı olan hastalar
- LIPIODOL histerosalpingografisi gebelik sırasında, akut pelvik enflamasyon durumunda, kürtaj veya konizasyon sonrası 30 gün içerisinde belirgin servikal erozyon, endoservisit ve rahimiçi kanama durumunda kontrendikedir.
- LIPIODOL ile lenfografi, sağdan sola kalp şantı, ilerlemiş akciğer hastalığı, doku travması veya kanaması, beklenen lenfatik tıkanıklığı olan ilerlemiş neoplastik hastalığı, lenfatik

sistemi kesintiye uğratan önceki ameliyat, muayene edilen bölgeye radyasyon tedavisi olan hastalarda kontrendikedir.

Girişimsel radyolojide:

Transarteriyel kemoembolizasyonda kullanıma özel ek kontrendikasyonlar:

Hepatoselüler karsinomunun tedavisinde kullanılan LIPIODOL ve antikanser ilaçların bir kombinasyonunun intraarteriyel uygulaması, safra kanalları üzerinde iskemik ve toksik etkilere sahip olabilir. Bu nedenle, girişim sonrası drenaj yapılamıyorsa, genişlemiş safra kanallarının bulunduğu karaciğer bölgelerinde tedavi kontrendikedir.

- Cerrahi tutkullarla embolizasyon

Özellikle portal ven trombozu olan hastalarda, embolizasyon kontrendikasyonları dışında özel kontrendikasyon yoktur.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LIPIODOL intravenöz, intra-arteriyel (seçici kateterizasyon dışında) veya intratekal yolla uygulanmamalıdır.

Doza bağlı olmaksızın daima bir hipersensitivite riski mevcuttur.

Primer lenfödemli hastalarda ödem alevlenmesi olasılığı bulunduğuundan LIPIODOL kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Uyarılar

Lenfografi

Ürünün geçici olarak pulmoner kapillerleri embolize etmesi nedeniyle, LIPIODOL enjeksiyonuyla lenfografi uygulanan çoğu hastada pulmoner emboli meydana gelir. Bu embolinin klinik olarak görülmesi nadirdir; bu durumda belirtiler hızlı ortaya çıkar (uygulamadan birkaç saat veya birkaç gün sonra görünür) ve genellikle geçicidir. Bu nedenle solunum fonksiyonu bozulmuş, kardiyorespiratuar yetmezliği veya sağ ventrikül aşırı yüklenmesi olan, özellikle yaşlı hastalarda dozlar ayarlanmalı veya inceleme iptal edilmelidir. Dozlar ayrıca antineoplastik kemoterapi veya radyoterapi ardından azaltılmalıdır çünkü lenf nodları belirgin ölçüde küçülür ve çok az kontrast madde tutar. Enjeksiyon, radyolojik veya endoskopik kılavuzlukla gerçekleştirilmelidir.

Enjeksiyonun dikkatli şekilde intralenfatik (ve intravenöz değil) olduğunun radyolojik açıdan doğrulanması ve kontrast madde toraks kanalında görünür hale gelir gelmez veya lenfatik obstrüksiyon gözlenir gözlenmez incelemenin sonlandırılması yoluyla pulmoner invazyon minimuma indirgenebilir.

Aşırı duyarlılık

Tüm iyotlu kontrast maddeler, yaşamsal tehlikeli olabilen minör veya majör aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları alerjik (ciddi olduğunda anafilaktik reaksiyonlar olarak tanımlanır) veya alerjik dışı olabilir. Hızlı (60 dakika içinde) veya gecikmiş (7 güne kadar) olabilirler. Anafilaktik reaksiyonlar hemen meydana gelir ve ölümcül olabilir. Dozdan bağımsızdır, ürünün ilk dozundan sonra bile görülebilir ve sıklıkla öngörülemezdir.

Majör reaksiyon riski nedeniyle, acil resüsitasyon ekipmanı hazır halde bulunmalıdır. Daha önce LIPIODOL uygulaması sırasında reaksiyon oluşan hastalar veya iyoda karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlar, ürünün tekrar uygulanması halinde başka reaksiyon oluşması açısından daha yüksek risk altındadır.

Bu nedenle risk altındaki hastalar olarak kabul edilirler.

LIPIODOL enjeksiyonu astım semptomlarını alevlendirebilir. Astımı tedaviyle kontrol altına alınmamış hastalarda LIPIODOL kullanma kararı yarar-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesi temelinde verilmelidir.

Tiroid

İyodize kontrast maddeler, serbest iyot içeriği nedeniyle tiroid fonksiyonunu değiştirebilir ve yatkın hastalarda hipertiroidiye yol açabilir. Latent hipertiroidi veya tiroid otonomisi olanlar, risk altındaki hastalardır. İyodizm, suda çözünen organik iyot türevlerine kıyasla LIPIODOL ile daha yaygın oluşur.

Lenfografi sonucu tiroid birkaç ay boyunca iyoda doyar ve sonuç olarak, radyolojik incelemelerden önce tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

İyotlu bir kontrast maddesinin enjeksiyonunu takiben, özellikle guatrı veya distiroidizm öyküsü olan hastalarda, bir hipertiroidizm epizodu veya hipotiroidizm indüksiyonu riski vardır. Ayrıca, iyotlu kontrast maddeyi kendisi veya annesi alan yenidoğanlarda da hipotiroidizm riski mevcuttur. Ürünün yenidoğanlara ve özellikle prematüre bebeklere uygulamasından sonra 7 ila 10 gün ve 1 ay sonra sistematik olarak TSH ve muhtemelen serbest fT4 test edilerek hipotiroidizm taraması yapılmalıdır.

Risk altındaki hastalar, iyotlu kontrast ajanla yapılan incelemenin ardından endokrinologları tarafından dikkatle izlenmelidir. LIPIODOL kullanılarak yapılan bir incelemelerden sonra, özellikle de subklinik hipotiroidili hastalarda hipotiroidizmin gelişimini saptamak için, tiroid fonksiyonu dikkatlice araştırılmalıdır. Halihazırda hipotiroidizm riski taşıyan hastaları belirlemek için TSH ve fT4 ölçümleri muayeneden önce yapılmalıdır.

Hipotiroidizm riski olan hastalarda histerosalpingografide kullanıldığında, hipotiroidizm gelişme olasılığını gözlemek için muayeneden sonra birkaç ay boyunca hastanın tiroid fonksiyonları yakından izlenmelidir. LIPIODOL dozu, tiroid disfonksiyonu riski olasılığını en aza indirmek için olabildiğince düşük tutulmalıdır.

Histerosalpingografi

Histerosalpingografi işlemi sırasında LIPIODOL'ün intravazasyonu meydana gelebilir ve prosedürü izleyen birkaç saat içinde ciddi pulmoner veya serebral embolik komplikasyonlarla sonuçlanabilir. LIPIODOL'ün intravazasyonuna dair kanıt veya şüphe olması halinde histerosalpingografi prosedürü derhal sonlandırılmalıdır. Hasta, tedaviyi yapan hekim tarafından uygun görülen bakım ortamında, embolik komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon

Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon, dekompanse karaciğer sirozu (Child-Pugh ≥ 8), ilerlemiş karaciğer işlev bozukluğu, makroskopik tümör invazyonu ve/veya karaciğer dışına yayılımı olan hastalarda önerilmez.

Ciddi karaciğer işlev kaybı olan ve/veya yakın aralıklarla çok sayıda işlem geçiren hastalarda hepatik intraarteriyel girişim geri dönüşsüz karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Karaciğerin %50'sinden fazlasının yerini tümör dokusunun almış olması, 2 mg/dL'den yüksek bilirubin düzeyi, 425 mg/dL'den yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi, 100 IU/L'den yüksek aspartat aminotransferaz düzeyi ve dekompanse siroz işlem sonrası mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Özofagus varisleri dikkatle izlenmelidir, çünkü tedaviden hemen sonra yırtılabilirler. Eğer rüptür riski gösterilmişse, Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon işlemi öncesinde endoskopik skleroterapi/ligasyon uygulanmalıdır.

İyotlu kontrast maddeye bağlı böbrek yetmezliği, işlemden önce ve sonra doğru rehidratasyon ile sistematik olarak önlenmelidir.

Tedavi uygulanan alandaki süperenfeksiyon riski normalde antibiyotikler verilerek önlenir.

Cerrahi tutkallarla embolizasyon

Çok nadiren LIPIODOL ile bazı cerrahi tutkallar, hatta bir tutkalın belirli lotları arasında erken polimerizasyon reaksiyonu oluşabilir. LIPIODOL veya cerrahi tutkalın yeni lotlarını kullanmadan önce, LIPIODOL ve tutkalın geçimliliği *in vitro* olarak denenmelidir.

Kullanıma yönelik önlemler

Aşırı duyarlılık

İnceleme öncesinde:

- Risk altındaki hastaları, öyküleri konusunda detaylı bir görüşme yaparak belirlenmelidir.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yüksek risk altındaki hastalarda (bir kontrast maddeye bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalar) ön ilaç olarak kortikosteroidler ve H1 antihistaminikler önerilmiştir. Bununla birlikte, bunlar ciddi veya ölümcül anafilaktik şokun oluşmasını önlememektedir.

İnceleme boyunca:

- tıbbi gözlem
- kalıcı intravenöz kateter sağlanmalıdır.

İncelemeden sonra:

Kontrast madde uygulamasından sonra hasta en az 30 dakika boyunca izlenmelidir çünkü çoğu ciddi advers reaksiyon bu süre zarfında oluşur.

Hasta, gecikmiş reaksiyonlar (yedi güne kadar) olabileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 - İstenmeyen etkiler).

Tiroid

Metabolik hastalıkların önlenmesi için olası tiroid risk faktörleri incelenmelidir. Risk altındaki hastalara iyotlu kontrast maddelerin uygulanması gerekliyse, incelemeden önce tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon / Embolizasyon

İyotlu kontrast maddeler böbrek fonksiyonunda geçici kötüleşmeye neden olabilir veya önceden mevcut böbrek yetmezliğini arttırabilir:

- Risk altındaki hastalar belirlenmelidir; yani dehidratasyon olan hastalar veya böbrek yetmezliği, diyabet, şiddetli kalp yetmezliği, monoklonal gamopati (multipl miyelom, Waldenstrom makroglobulinemisi), iyotlu kontrast madde uygulamasından sonra böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalar, bir yaşından küçük çocuklar ve yaşlı ateromatöz olgular.
- İncelemeden önce ve sonra hastanın hidrasyonunu sağlanmalıdır.
- Nefrotoksik ilaçlarla kombinasyonlardan kaçınılmalıdır. Bu tip bir kombinasyon gerekliyse, böbrek fonksiyonunun laboratuvar izlemi yoğunlaştırılmalıdır. Söz konusu ilaçlar özellikle aminoglikozidler, organoplatinler, yüksek doz metotreksat, pentamidin, foskarnet ve belli antiviral maddelerdir [asiklovir, gansiklovir, valasiklovir, adefovir, sidofovir, tenofovir, vankomisin, amfoterisin B, siklosporin veya takrolimus gibi immünosupresörler, ifosfamid].
- İyodize kontrast madde enjeksiyonları ile radyolojik incelemeler veya girişimler arasında en az 48 saat beklenmeli veya diğer incelemeler veya girişimler böbrek fonksiyonu başlangıç düzeyine dönene kadar ertelenmelidir.
- Metformin ile tedavi uygulanan diyabetik hastalarda serum kreatinini izlenerek laktik asidoz kontrol edilmelidir. Normal böbrek fonksiyonu: kontrast madde uygulamasından önce ve en az 48 saat sonra veya böbrek fonksiyonu başlangıç düzeyine dönene kadar metformin sonlandırılmalıdır. Anormal böbrek fonksiyonu: metformin kontrendikedir. Acil durumlarda, inceleme gerekliyse, tedbirler alınmalıdır; yani metformin sonlandırılmalı, hastaya hidrasyon uygulanmalı, böbrek fonksiyonu izlenmeli ve laktik asidoz belirtileri için test uygulanmalıdır.
- Eşlik eden kardiyovasküler ve/veya pulmoner hastalıklar Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon işlemi başlamadan önce değerlendirilmelidir.

Çeşitli uyarılar

Belli fistüllere enjeksiyon, vasküler penetrasyonundan kaçınmak için yağ embolisi riski göz önünde bulundurularak çok dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Kanama veya travma olan bölgelere ürünün enjekte edilmemesine dikkat edilmelidir.

Primer lenfödemli hastalarda, durum şiddetlenebileceğinden, LIPIODOL kullanım endikasyonları dikkatlice değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Diğer ilaçlarla etkileşimler:

Metformin

Diyabetik hastalarda LIPIODOL'ün intra-arteriyel uygulaması, böbrek fonksiyonunun azalmasıyla indüklenen laktik asidoza yol açabilir. Embolizasyon uygulanan hastalarda metformin, incelemeden 48 saat önce sonlandırılmalıdır ve incelemeden en erken iki gün sonra tekrar başlanmalıdır.

- Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Beta-blokörler, vazoaaktif maddeler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri.

Bu tıbbi ürünler, kan basıncı hastalıkları için kardiyovasküler kompensasyon mekanizmalarının etkinliğini azaltır. Hekim, LIPIODOL uygulamadan önce bu durumun farkında olmalıdır ve acil durum tedbirleri halihazırda mevcut olmalıdır.

Diüretikler

Diüretikler dehidratasyona yol açabileceğinden, özellikle yüksek dozlarda kontrast madde uygulandığında akut böbrek yetmezliği riski artar.

LIPIODOL'ün arter içi uygulamasından önce rehidrasyon uygulanmalıdır.

İnterlökin 2

Eğer hasta yakın zamanda interlökin 2 (i.v.) ile tedavi edildiyse, kontrast maddelere karşı reaksiyonlar artabilir; yani deri erupsiyonları veya daha nadiren hipotansiyon, oligoüri veya böbrek yetmezliği olabilir.

- Laboratuvar testleriyle etkileşim:

LIPIODOL birkaç ay boyunca vücutta kaldığından, lenfografiyi izleyen iki yıl kadar uzun bir süre tiroid laboratuvar testleri yanlış olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar / Doğum kontrolü:

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için herhangi bir öneride bulunulmasını destekleyen veri bulunmamaktadır.

Histerosalpingografi için LIPIODOL uygulamasından 24 saat önce hastanın gebelik testinin negatif olduğu doğrulanmalıdır.

LIPIODOL, şüpheli gebelik durumunda histerosalpingografi için kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda LIPIODOL'ün güvenliliği gösterilmemiştir. Gebelik sırasında LIPIODOL kullanımı iyodun transplasental transferini artırır ve bu durum büyük olasılıkla fetüste tiroid fonksiyonunu etkiler. Geçici olmasına karşın bu anormallik serebral lezyon ve kalıcı hipertiroidi riski oluşturabilir, bu nedenle yenidoğanın tiroid fonksiyonu izlenmeli ve yakından tıbbi takibi yapılmalıdır.

Sonuç olarak LIPIODOL, mutlaka gerekli olmadığı sürece gebe kadınlarda kullanılmamalı ve yalnızca sıkı tıbbi izlem altında kullanılmalıdır.

LIPIODOL, şüpheli veya doğrulanmış gebelik durumunda histerosalpingografi için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Farmakokinetik çalışmalar, LIPIODOL'un intramusküler uygulaması ardından iyodun anne sütüne önemli ölçüde salgılandığını göstermiştir. İyodun, anne sütüyle beslenen bebeklerde gastrointestinal kanal yoluyla vasküler sisteme girdiği gösterilmiştir ve bu durum tiroid fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Sonuç olarak, LIPIODOL kullanılması gerekiyorsa emzirme sonlandırılmalıdır veya yenidoğanda tiroid fonksiyonu daha sık izlenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

İnfertilite araştırması için LIPIODOL ile histerosalpingografi yapılan kadınlarda, hiç histerosalpingografi yapılmayan veya suda çözünen iyotlu kontrast maddeler ile histerosalpingografi yapılan kadınlar ile kıyaslandığında, anlamlı oranda daha yüksek gebelik oranı gözlenmiştir (bkz bölüm 5.1).

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

LIPIODOL'un araç ve makine kullanımını üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların çoğu dozla ilişkilidir ve bu nedenle doz, mümkün olduğu kadar düşük olmalıdır.

LIPIODOL kullanımını yabancı cisim reaksiyonuna yol açar; makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri oluşur ve sinüs nezlesi, plazmasitoz ve lenf nodu bağ dokusunda bunu izleyen değişimler meydana gelir. Sağlıklı lenf nodları taşıma kapasitesinde oluşan azalmayı tolere eder. Lenf nodu lezyonları veya hipoplazi olan hastalarda bu değişimler lenf stazını alevlendirebilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları olasıdır. Bu reaksiyonlar bir veya daha fazla etkiyi kapsayabilir, eş zamanlı veya arka arkaya ortaya çıkabilir ve genellikle gösterdiği kütanöz, respiratuar ve/veya kardiyovasküler belirtilerin her biri başlamakta olan ve nadiren fatal bile olabilen şok için uyarı işareti olabilir.

Tanısal radyolojide:

- Lenfografi:

İncelemeyi izleyen 24 saat içinde vücut sıcaklığında artış ve ardından 38 ila 39°C ateş oluşabilir.

Semptomlar varlığında veya yokluğunda yağ mikro-embolizmleri oluşabilir. Çok nadir vakalarda, görünüm ve boyut açısından, vücuttan kaynaklanan embolizmler gibi görünebilir. Bunlar genellikle radyografik akciğer görüntülerinde nokta şeklinde opaklıklar olarak görünür. Vücut sıcaklığında geçici artışlar olabilir. Yağ mikro-embolizmi genellikle kontrast maddenin doz aşımıyla veya aşırı hızlı infüzyonla oluşur. Lenfovasküler fistüller gibi anatomik anormallikler veya lenf nodlarının kontrast maddeyi tutma kapasitesinde azalma (yaşlı hastalarda veya radyoterapi ya da sitostatik tedavi sonrası), yağ mikro-embolizmi oluşumunu artırır.

Sağdan sola kardiyak şant olan hastalar ve büyük pulmoner embolizm olanlar beyinde yağ mikro-embolizmi açısından özellikle risk altındadır.

- Hepatik lezyonların tanısı

Vücut ısısında artış sıklıkla görülür. Diğer daha nadir komplikasyonlar, örn. bulantı, kusma ve diyare oluşabilir.

Histerosalpingografi:

Histerosalpingografi ile bağlantılı olarak serebral emboli veya pulmoner emboliye yol açan venöz intravazasyon meydana gelebilir.

Pelvik ağrının eşlik ettiği ve genellikle 38°C'nin altında geçici ateş reaksiyonları sık görülür. Gizli enfeksiyon durumunda muayene sonrasında salpenjit veya pelvik peritonit epizotları bildirilmiştir. Granülom tipi doku reaksiyonları nadirdir, ancak perforasyon riski yarattıklarından muayene sırasında ciddi olabilir.

Özellikle de subklinik hipotiroidi olan hastalarda hipotiroidizm meydana gelebilir.

Girişimsel radyolojide:

- Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon

Advers reaksiyonların büyük bölümünün nedeni LIPIODOL değil fakat antikanser ilaçlar ve embolizasyonun kendisidir.

TAKE tedavisinin en sık advers reaksiyonları post embolizasyon sendromu (ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma) ve karaciğer fonksiyon testlerinde geçici değişikliklerdir.

- Cerrahi tutkallarla embolizasyon

Doğrudan LIPIODOL ile ilişkili özel advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki tabloda sistem organ sınıfına ve belirtilen sınıflandırma kullanılarak sıklığa göre sunulmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), sıklığı bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor)

Sistem organ sınıfı	Sıklık: advers reaksiyonlar
Enfeksiyon ve enfestasyonlar:	Sıklığı bilinmiyor: Karaciğer apsesi ^a
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon
Endokrin hastalıklar	Sıklığı bilinmiyor: hipertiroidizm, hipotiroidizm, tiroidit
Sinir sistemi hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: serebral emboli, hepatik ensefalopati ^a
Göz hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: Retinal ven trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: pulmoner emboli, dispne, öksürük, akciğer ödemi ^a , plevral efüzyon ^a , pnömoni ^a , akut respiratuar distres sendromu ^a
Gastrointestinal hastalıklar	Sıklığı bilinmiyor: kusma, ishal, bulantı, pankreatit ^a , assit ^a
Hepato-bilier hastalıklar	Sıklığı bilinmiyor: Hepatik ven trombozu, kolesistit ^a , biloma ^a , karaciğer yetmezliği ^a , karaciğer enfarktüsü ^a

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: Deri nekrozu ^a
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Sıklığı bilinmiyor: Böbrek yetmezliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Sıklığı bilinmiyor: ateş, ağrı *, granuloma
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	Seyrek: omurilik hasarı Sıklığı bilinmiyor: yağ embolisi, venöz intravazasyon ^b

* Giriş yerinde ağrı veya şişlik görülebilir. Çoğu durumda, buna kontrast maddenin ekstravazasyonu neden olur. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir ve sonuçları yoktur.

^a TAE veya TACE ile ilişkili olarak

^b Histerosalpingografi ile ilişkili olarak

Çocuklarda advers reaksiyonlar

LIPIODOL'e karşı advers reaksiyonların tipleri, erişkinlerde bildirilenlerle aynıdır. Sıklık, mevcut veriler temelinde hesaplanamamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilave, advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, ölümcül olabilen respiratuar, kardiyak veya serebral komplikasyonlara yol açabilir. Mikro-embolizmlerin sıklığı doz aşımından sonra artabilir.

Toplam LIPIODOL dozu 20 mL'yi aşmamalıdır.

Doz aşımının tedavisi acil semptomatik tedaviyi ve yaşamsal fonksiyonların korunmasını içerir. Kontrast maddelerle incelemelerin yapıldığı kurumlarda acil durum ilaçları ve ekipmanı mevcut olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: SUDA ÇÖZÜNMEYEN KONTRAST MADDELER, ATC Kodu: V08AD01 (V: Diğer)

Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon'da selektif intraarteriyel hepatik enjeksiyon şeklinde kullanılan LIPIODOL, yağlı kontrast madde olarak, opaklaştırıcı özelliği sayesinde işleminin görüntülenmesi ve kontrol edilmesini sağlar. Bir taşıyıcı olarak, antikanser ilaçları hepatoselüler kanser nodüllerine taşır ve ayrıştırır; geçici embolik madde olarak, işlem sırasında oluşturulan embolizasyona katkıda bulunur.

Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyon, selektif intraarteriyel hepatik enjeksiyon işlemi olarak lokal-bölgesel hedeflenmiş antikanser ilacın etkisini ikili arteriyel-portal embolizasyonun oluşturduğu iskemik nekroz etkisiyle birleştirir. LIPIODOL'ün opaklaştırıcı özellikleri ve

hepatik tümörlere yönelimi birkaç ay boyunca devam ettiğinden etkili hasta izlemi için işlemten sonra da görüntüleme yapılabilir.

Histerosalpingografide kullanıldığında, 1 yıldan uzun süreli infertilite gözlenen kadınlarda rastgele olarak LIPIODOL ile histerosalpingografi sonrası (n=73) infertilite tedavisi veya histerosalpingografisiz tedavi (n= 85) uygulandığında, 6 aylık takipte gebelik oranı sırasıyla %38,4 (23/73) ve %16,5 (14/85) (p = 0,002) olarak gözlenmiş, canlı doğum oranı ise sırasıyla %31,5 (23/73) ve %12,9 (11/85) (p = 0,005) olarak gözlenmiştir. 1 yıldan uzun süreli infertilite gözlenen kadınlarda rastgele olarak LIPIODOL ile histerosalpingografi (n=554) sonrası tedavi veya suda çözünür iyotlu kontrast maddeler ile histerosalpingografi sonrası infertilite tedavisi (n= 554) uygulandığında, 6 aylık takipte gebelik oranı sırasıyla %39,7 (220/554) ve %29,1 (161/554) (p < 0,001) olarak gözlenmiş, canlı doğum oranı ise sırasıyla %38,8 (214/552) ve %28,1 (155/552) (p = 0,005) olarak gözlenmiştir.

Randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde prosedürden sonraki 6 ay içinde gebelik için genel olasılık oranı (OR) LIPIODOL ile histerosalpingografi lehine şu şekilde ortaya koyulmuştur: histerosalpingografisiz tedaviye karşı (p <0.001, 3 çalışma, 382 kadın) OR = 3,47 [% 95 GA: 1,98; 6.08] ve suda çözünür iyotlu kontrast madde ile histerosalpingografiye karşı (p <0.001, 4 çalışma, 1510 kadın) OR = 1.59 [% 95 GA: 1.28; 1.98].

Bu farklılıkların altında yatan mekanizmalar iyi tanımlanmamıştır. Aşağıdaki varsayımlar önerilmiştir:

- Mekanik etki: Fallop tüplerindeki birikintilerin tubal olarak yıkanması
- Endometriyal banyo etkisi
- İmmünolojik etki: Peritoneal makrofajların inhibisyonu.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Intralenfatik enjeksiyondan sonra

Emilim

Intralenfatik kullanım nedeniyle, gastrointestinal emilimi söz konusu değildir.

Dağılım

LIPIODOL kana serbest bırakılır, karaciğer ve akciğerler tarafından alınır ve yağlı damlacıklar pulmoner alveollerde, dalakta ve yağ dokuda parçalanır.

Kontrast maddenin en yüksek oranı, yabancı cismin varlığına tepki verdiği lenf nodu retikulumunda birikir. Yağ damlacıkları, yalnızca birkaç gün sonra çok çekirdekli dev hücreler tarafından fagositoza uğrar.

Enjekte edilen kontrast maddenin bir kısmı, torasik kanala lenf düğümleri yoluyla girer; buradan venöz açıda (angulus venosus) dolaşıma ulaşır. Kontrast madde partikülleri, yukarıda açıklanan yağ mikroembolizmalarına neden oldukları yerde akciğer kılcal damarlarında hapsolür.

Biyotransformasyon

Dokular ve depolama organları tarafından alındıktan sonra LIPIODOL'ün reabsorpsiyonu, birkaç günden birkaç aya veya yıla kadar bir sürede gerçekleşir. Bu durum sürekli ve düzenlidir ve kontrast madde görüntülerde görünür olduğu sürece, idrarda iyodürlerin varlığı saptanabilir.

Kontrast ortamı, dev hücrelerde esteraz tarafından bozular. Bu, böbrekler tarafından atılan parçalanma ürünü sodyum iyodürün oluşumuna yol açar. İyot çıkarıldıktan sonra kalan stearik asit etil esterinin akıbeti bilinmemektedir.

Eliminasyon

Karaciğere ulaşan kontrast madde oranı Kupffer yıldızlı histiyositlerin esterazları tarafından parçalanır. Bu, esas olarak böbrekler yoluyla ama ayrıca karaciğer ve pankreas yoluyla atılan sodyum iyodür üretir. Enjekte edilen kontrast maddenin emilmesi, çeşitli vücut dokuları ve boşluklarında çok yavaş, ancak istikrarlı bir şekilde gerçekleşir. Vücut dokuları, iyodo ester molekülünü parçalayabilir ve onu çeşitli derecelerde yeniden emebilir.

Erişkinlerde idrarla iyot atılması 3 ila 5 yıl içinde 50 µg/gün düzeyine düşer.

Selektif intraarteriyel enjeksiyon sonrasında

İyot temel olarak idrarda elimine edilir. Hepatik lezyonların tanısı için hepatik artere selektif intraarteriyel enjeksiyon sonrasında veya hepatoselüler karsinomun Trans-Arteriyel Kemo-Embolizasyonu için kullanıldığında LIPIODOL tümör dokusunda sağlıklı karaciğer dokusuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

Rahimiçi enjeksiyon sonrasında

Sıçanlarda, LIPIODOL fallop tüplerinden geçerek emileceği periton boşluğuna varır. Plazmadaki Tmax'a uygulamadan yaklaşık 8 saat sonra ulaşılır. Plazmada yarı ömür yaklaşık 18 saattir. 7 gün sonra, enjekte edilen dozun % 48'i elimine edilir (idrarda % 37, feçeste % 11).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farmakolojik güvenlilik, tek ve tekrarlı doz toksikolojisi, genotoksisite ve üreme ve gelişim fonksiyonları ile ilgili geleneksel çalışmalardan elde edilen klinik öncesi veriler insanlar açısından önemli risk göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Bu tıbbi ürün yardımcı madde içermez.

6.2 Geçimsizlikler

Plastik, LIPIODOL'un saklanması için uygun değildir. Yalnızca LIPIODOL ile geçimliliği kanıtlanmış olan plastik uygulama cihazları kullanılmalı ve bu cihazların kullanım talimatlarına tam olarak uyulmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 veya 10 mL cam (tip 1) ampuller.
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmıyor olabilir.

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GUERBET İlaç Tıbbi Malzeme ve Cihazlar San. ve Tic. A.Ş.
Kısıklı Cad. Haluk Türksoy Sok. No. 7 K. 3
Altunizade – Üsküdar – 34662 – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

95/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ

İlk Ruhsatlandırma Tarihi: 20.07.1994

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ