

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lodiolip 480 mg /ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 1280 mg etiodizovaného oleja, čo zodpovedá 480 mg jódu.

Tento liek neobsahuje žiadne pomocné látky.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Opis lieku: svetložltá až jantárovo sfarbená číra olejovitá kvapalina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

V diagnostickej rádiológii:

- Vizualizácia lymfatických ciev a uzlín (lymfangiadenografia) a fistúl (fistulografia) na diagnostické účely
- Hysterosalpingografia u žien podstupujúcich vyšetrenie na neplodnosť

V intervenčnej rádiológii:

- Vizualizácia, lokalizácia a vektorizácia počas transarteriálnej chemoembolizácie hepatocelulárneho karcinómu v strednom štádiu u dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

**V diagnostickej rádiológii:**

##### Lymfangiadenografia

Injekcia lieku Lodiolip do periférnej lymfatickej cievy umožňuje vizualizáciu lymfatického systému až po ductus thoracica. Pred injekciou lieku Lodiolip sa môže podať injekcia vhodného sterilného farbiaceho roztoku na lokalizáciu lymfatických kolektorov. Bežné miesta podávania zahŕňajú dorzum chodidla alebo ruky v prvom, treťom alebo štvrtom interdigitálnom záhybe. Po disekcii v lokálnej anestézii sa zafarbené cievy napichnú pomocou špeciálnej kanyly; Lodiolip sa musí podávať pacientovi v polohe na chrbte. Na pomalé podávanie je potrebná infúzna pumpa. Rýchlosť infúzie nesmie prekročiť 0,1 ml za minútu a musí byť prispôbená transportnej kapacite lymfatického systému. Ak sa v mieste podania objaví bolesť, rýchlosť injekcie sa musí znížiť. Prietok kontrastnej látky by sa mal overiť rádiografiou, aby bolo možné včas odhaliť extravazáciu alebo nesprávnu punkciu. Infúzia sa má ukončiť, keď sa dosiahne úroveň piateho bedrového stavca. Röntgenové snímky zhotovené po ukončení infúzie (fáza plnenia: lymfangiogram) a v nasledujúci deň (fáza uchovávanía: lymfadenogram) poskytujú informácie o morfológických zmenách v zobrazených lymfatických cievach a lymfatických uzlinách.

##### *Odporúčané dávkovanie*

Vo všeobecnosti sa dospelým na zobrazenie inguinálnych, iliakálnych a paraaortálnych lymfatických uzlín podáva maximálne 4 až 7 ml Lodiolipu na jednu končatinu. Ak sú lymfatické uzliny zreteľne zväčšené, vstrekuje sa až 10 ml na jednu končatinu. Olejové mikroembólie v pľúcach možno pozorovať na röntgenovom snímku hrudníka počínajúc celkovou dávkou nad 14 ml. Nesmie sa prekročiť maximálna celková dávka 20 ml kontrastnej látky. Pri absencii zásobnej funkcie iliakálnych a paraaortálnych uzlín (po rádioterapii alebo lymfadenektómii) sa má dávka znížiť na polovicu.

Na zobrazenie axilárnych lymfatických uzlín pomocou dorza ruky postačuje 3 až 6 ml Lodiolipu.

#### *Starší pacienti*

Liek sa musí podávať opatrne pacientom starším ako 65 rokov so základnými patológiami kardiovaskulárneho, respiračného alebo neurologického systému. U pacientov s kardiorespiračným zlyhaním je potrebné upraviť dávku alebo zrušiť samotné vyšetrenie, pretože časť lieku dočasne embolizuje pľúcne kapiláry.

#### *Pediatrická populácia*

Dávka sa má úmerne znižovať aj u detí a pacientov s podváhou. U dojčiat vo veku od 1 do 2 rokov postačuje dávka 1 ml na jednu končatinu.

#### Fistulografia

Pred vyšetrením sa musí stanoviť množstvo kontrastnej látky, ktoré sa má podať. Množstvo kontrastnej látky je založené na odhadovaných rozmeroch fistuly.

Na jedno vyšetrenie, Lodiolip sa všeobecne podáva ako jedna dávka.

#### Hysterosalpingografia

Pod fluoroskopickou kontrolou pomaly vstreknite 2 ml Lodiolipu do vnútromaternicovej dutiny, kým sa nestanoví priechodnosť vajčkovodov.

Celkový objem, ktorý sa má podať, závisí od kapacity dutiny maternice a zvyčajne nepresiahne 15 ml. Dávka Lodiolipu na hysterosalpingografiu by sa mala udržiavať čo najnižšia, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko dysfunkcie štítnej žľazy.

Počas hysterosalpingografie sa činidlo pomaly vstrekuje do cervikálneho kanála pomocou vhodného katétra alebo kanyly.

Ak pacientka pociťuje výrazné nepohodlie, podávanie injekcie sa má zastaviť.

Vyšetrenie sa má prednostne vykonávať počas folikulárnej fázy menštruačného cyklu.

#### **V intervenčnej rádiológii:**

##### Transarteriálna chemoembolizácia hepatocelulárneho karcinómu

Podávanie je selektívnou intraarteriálnou katetrizáciou hepatickej artérie. Postup by sa mal vykonávať v typickom prostredí intervenčnej rádiológie s príslušným vybavením. Dávka Lodiolipu závisí od rozsahu lézie, ale zvyčajne by nemala prekročiť celkovú dávku 15 ml u dospelých pacientov.

Lodiolip môže byť zmiešaný s protinádorovými liekmi, ako je cisplatina, doxorubicín, epirubicín a mitomycín.

Je potrebné prísne dodržiavať pokyny a opatrenia na používanie protinádorových liekov.

Návod na prípravu zmesi Lodiolipu s protinádorovým liekom:

- Pripravte si dve dostatočne veľké injekčné striekačky, aby obsiahli celkový objem zmesi. Prvá injekčná striekačka obsahuje roztok protinádorového lieku, druhá injekčná striekačka obsahuje Lodiolip.
- Pripojte tieto dve injekčné striekačky k 3-cestnému uzatváraciemu kohútiku.
- Vykonajte 15 až 20 pohybov dopredu a dozadu medzi dvoma injekčnými striekačkami, aby ste získali homogénnu zmes. Odporúča sa začať tým, že najskôr zatlačíte injekčnú striekačku s protinádorovým liekom.
- Zmes sa má pripraviť v čase použitia a musí sa použiť ihneď po príprave (do 3 hodín). Ak je to potrebné počas intervenčného rádiologického postupu, zmes sa môže znovu homogenizovať, ako je opísané vyššie.

- Keď sa získa primeraná zmes, použite 1 až 3 ml injekčnú striekačku na injekciu do mikrokatótra.  
Postup sa môže opakovať každých 6 až 8 týždňov v závislosti od odpovede nádoru a stavu pacienta.

#### *Pediatická populácia*

Účinnosť a bezpečnosť Lodiolipu pri transarteriálnej chemoembolizácii hepatocelulárneho karcinómu neboli v pediatickej populácii stanovené.

#### *Starší pacienti*

Liek sa musí podávať s osobitnou starostlivosťou pacientom starším ako 65 rokov so základnými ochoreniami kardiovaskulárneho, dýchacieho alebo nervového systému.  
Zníženie podanej dávky môže zabrániť necielenej pľúcnej embólii, ktorá sa môže vyskytnúť počas chemoembolizácie pečene.

#### Spôsob podávania

Lodiolip sa má podávať pomocou vhodnej sklenenej injekčnej striekačky alebo inej pomôcky, na ktorej bola vykonaná štúdia potvrdzujúca kompatibilitu s Lodiolipom. Je potrebné dodržiavať platné pokyny na použitie vzťahujúce sa na tieto pomôcky (pozri časť 6.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo (etylestery jódovaných mastných kyselín makového oleja)
- Hypertyreoidizmus
- Pacienti s traumatickými poraneniami, nedávnym krvácaním alebo krvácaním (riziko extravazácie alebo embólie)
- Bronchografia (rýchlo by naplnila bronchioly a alveoly)
- Aktívna tuberkulóza
- Pacienti so závažnými systémovými ochoreniami

Ďalšie kontraindikácie špecifické pre použitie pri hysterosalpingografii:

- tehotenstvo
- akútne zápalové ochorenie panvy

Ďalšie kontraindikácie špecifické pre použitie pri transarteriálnej chemoembolizácii:

- intraarteriálne podanie kombinácie Lodiolipu a protinádorových liekov používaných na liečbu hepatocelulárneho karcinómu môže mať ischemické a toxické účinky na žľčovú cestu. Preto, ak nie je možné vykonať postintervenčnú drenáž, liečba je kontraindikovaná v oblastiach pečene s rozšírenými žľčovými cestami.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Lodiolip sa nesmie podávať intravenózne alebo intratekálne.

Bez ohľadu na podanú dávku existuje riziko precitlivenosti.

Použitie Lodiolipu u pacientov s primárnym lymfedémom je potrebné starostlivo zvážiť, pretože existuje možnosť exacerbácie edému.

#### **Upozornenia**

##### Lymfografia

Pľúcna embolizácia sa vyskytuje u väčšiny pacientov po lymfografii s Lodiolipom v dôsledku časti lieku, ktorá dočasne embolizuje pľúcne kapiláry. Klinický dôkaz takejto embolizácie je zriedkavý, zvyčajne okamžitý, avšak môže byť oneskorený o niekoľko hodín až dní a zvyčajne má prechodný charakter. Z tohto dôvodu je potrebné upraviť dávky alebo zrušiť samotné vyšetrenie u jedincov s poruchou funkcie pľúc, kardiorespiračným zlyhaním alebo už existujúcim preťažením pravostranného srdca, najmä u starších pacientov. Podaná dávka Lodiolipu by sa mala znížiť aj po chemoterapii alebo

rádioterapii, pretože lymfatické uzliny sa značne zmenšia a budú prijímať len malé množstvo kontrastnej látky. Počas podávania injekcie sa odporúča zabezpečiť rádiologické alebo rádioskopické sledovanie. Výskyt pľúcnej invázie možno minimalizovať, ak sa zabezpečí rádiografické potvrdenie intralymfatickej (a nie venózne) injekcie a postup sa preruší, keď sa médium stane viditeľným v ductus thoracicus alebo sa zistí prítomnosť lymfatickej obštrukcie.

#### Precitlivosť

Všetky jódované kontrastné látky môžu spôsobiť mierne alebo závažné reakcie z precitlivosti, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Tieto reakcie z precitlivosti sú alergického charakteru (známe ako anafylaktické reakcie, ak sú závažné) alebo nealergického charakteru.

Môžu byť okamžité (do 60 minút) alebo oneskorené (až o 7 dní). Anafylaktické reakcie sa môžu objaviť naraz a môžu byť smrteľné. Sú nezávislé od dávky, môžu sa vyskytnúť hneď po prvom podaní lieku a často sú nepredvídateľné.

Zariadenie na núdzovú resuscitáciu musí byť okamžite k dispozícii kvôli riziku závažnej reakcie.

Pacienti, ktorí už zaznamenali reakciu po predchádzajúcom podaní Lodiolipu, alebo ktorí majú v anamnéze precitlivosť na jód, sú vystavení zvýšenému riziku ďalšej reakcie pri opätovnom podaní lieku a preto sú považovaní za rizikových pacientov.

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s pozitívnou anamnézou alergie alebo astmy.

Injekcia Lodiolipu môže zhoršiť príznaky existujúcej astmy. U pacientov, ktorých astma nie je kontrolovaná liečbou, rozhodnutie o použití Lodiolipu sa musí urobiť po dôkladnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu.

#### Štítna žľaza

Jódované kontrastné látky môžu ovplyvniť funkciu štítnej žľazy kvôli obsahu voľného jódu a môžu spôsobiť hypertyreózu u predisponovaných pacientov. Rizikoví pacienti sú pacienti s latentnou hypertyreózou a pacienti s funkčnou autonómiou štítnej žľazy. Jodizmus sa vyskytuje častejšie s Lodiolipom ako pri organických derivátoch jódu rozpustných vo vode.

Lymfografia nasýti štítnu žľazu jódom na niekoľko mesiacov a pred rádiologickým vyšetrením by sa malo vykonať akékoľvek vyšetrenie štítnej žľazy.

Po injekcii jódovanej kontrastnej látky, najmä u pacientov so strumou alebo s dystyreózou v anamnéze, existuje riziko buď epizódy hypertyreózy alebo indukcie hypotyreózy. Riziko hypotyreózy existuje aj u novorodencov, ktorí dostali alebo ktorých matka dostala jódovú kontrastnú látku. Po expozícii matky liekom Lodiolip boli hlásené poruchy štítnej žľazy plodu (vrátane strumy plodu) (ako je indikované hysterosalpingografiou) (pozri časť 4.6). Skrining hypotyreózy sa má vykonávať systematicky po podaní lieku novorodencom a najmä predčasne narodeným deťom stanovením TSH a prípadne voľného fT<sub>4</sub>, 7 až 10 dní a 1 mesiac po podaní lieku.

Rizikových pacientov má po vyšetrení jódovou kontrastnou látkou starostlivo sledovať ich endokrinológ.

Funkciu štítnej žľazy je potrebné starostlivo preskúmať po vyšetrení pomocou Lodiolipu za účelom zistenia rozvoja hypotyreózy, najmä u pacientov so subklinickou hypotyreózou. Pred vyšetrením sa majú vykonať merania TSH a fT<sub>4</sub>, aby sa identifikovali pacienti, ktorí už sú ohrození hypotyreózou.

Pri použití počas hysterosalpingografie u pacientov s rizikom hypotyreózy sa funkcia štítnej žľazy musí starostlivo monitorovať niekoľko mesiacov po zákroku a pacienti musia byť sledovaní z hľadiska možného rozvoja hypotyreózy. Aby sa minimalizovalo potenciálne riziko dysfunkcie štítnej žľazy, dávka Lodiolipu by mala byť čo najnižšia.

#### Hysterosalpingografia

Počas hysterosalpingografie môže dôjsť k intravazácii, ktorá môže spôsobiť závažnú pľúcnu alebo cerebrálnu embóliu v priebehu niekoľkých hodín po zákroku. Hysterosalpingografia s Lodiolipom sa má okamžite zastaviť, ak existuje podozrenie na intravazáciu, alebo ak sa intravazácia potvrdí.

Ošetrojúci lekár musí pacienta starostlivo sledovať pre embolické komplikácie a ošetrojúci lekár rozhodne aj o vhodnej následnej starostlivosti.

### Transarteriálna chemoembolizácia

Transarteriálna chemoembolizácia sa neodporúča u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 8$ ), pokročilou dysfunkciou pečene, makroskopickou inváziou a/alebo rozšírením extrahepatálneho tumoru.

Hepatálny intraarteriálny výkon môže spôsobiť ireverzibilnú pečeneňovú nedostatočnosť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo u pacientov podstupujúcich niekoľkonásobné relácie. Viac ako 50 % náhrada pečene nádorom, hladina bilirubínu vyššia ako 2 mg/dl, hladina laktátdehydrogenázy vyššia ako 425 mg/dl, hladina aspartátaminotransferázy vyššia ako 100 IU/l a dekompenzovaná cirhóza boli opísané ako spojené so zvýšenou post-procedurálnou úmrtnosťou.

Ezofageálne varixy sa musia starostlivo sledovať, pretože môžu okamžite po liečbe prasknúť. Ak sa preukáže riziko prasknutia, pred transarteriálnou chemoembolizáciou sa má vykonať endoskopická skleroterapia/ligatúra.

Renálnej insuficiencii vyvolanej jódoými kontrastnými látkami sa musí systematicky predchádzať správnou rehydratáciou pred a po transarteriálnej chemoembolizácii hepatocelulárneho karcinómu. Riziku superinfekcie v ošetrovanej oblasti sa bežne predchádza podávaním antibiotík.

### Embolické a trombotické komplikácie

Nekontrovaná migrácia lieku Lodiolip do artério-venózneho systému môže vyvolať dočasnú obliteráciu malých ciev (olejová embólia) v rôznych orgánoch. Dôkazy o takejto embolizácii sú zriedkavé, zvyčajne okamžité, ale môžu sa vyskytnúť aj s oneskorením po niekoľkých hodinách alebo dňoch a sú zvyčajne prechodné. Väčšina hlásených lokalizácií takejto udalosti zahŕňa pľúcne embólie, cerebrálne embólie (ktoré môžu viesť k mozgovému infarktu) a kožné embólie (ktoré môžu viesť k nekróze kože). Pacienti majú byť upozornení na možné príznaky embólie a ak sa objavia akékoľvek príznaky, majú kontaktovať svojho lekára alebo nemocnicu.

## **Opatrenia pri používaní**

### Precítlivosť

Pred vyšetrením:

- Identifikujte rizikových pacientov prostredníctvom presných otázok ohľadom ich anamnézy.
- Kortikosteroidy a H1-antihistaminiká boli navrhnuté ako premedikácia u pacientov s najväčším rizikom reakcií intolerancie (u tých, o ktorých je známe, že neznášajú kontrastnú látku).
- Nezabránia však vzniku ťažkého alebo smrteľného anafylaktického šoku.

Počas vyšetrenia je potrebné zabezpečiť nasledovné:

- lekárske sledovanie,
- udržiavanie žilového prístupu.

Po vyšetrení:

Po podaní kontrastnej látky musí byť pacient pod dohľadom najmenej 30 minút, pretože väčšina závažných nežiaducich účinkov sa vyskytuje práve počas tohto obdobia.

Pacient musí byť upozornený na možnosť oneskorených reakcií (vyskytujúcich sa do 7 dní po podaní) (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

### Transarteriálna chemoembolizácia

Jódové kontrastné látky môžu vyvolať prechodné zhoršenie funkcie obličiek alebo zhoršiť už existujúce zlyhanie obličiek. Preventívne opatrenia sú nasledovné:

- Identifikujte rizikových pacientov, t. j. pacientov, ktorí sú dehydratovaní alebo ktorí majú zlyhanie obličiek, cukrovku, ťažké srdcové zlyhanie, monoklonálnu gamapatiu (mnohopočetný myelóm, Waldenstromova makroglobulinémia), anamnézu zlyhania obličiek po podaní jódoých kontrastných látok, deti mladšie ako 1 rok a starší aterosklerotickí účastníci.
- Pred a po vyšetrení pacienta hydratujte.

- Vyhnite sa kombináciám s nefrotoxickými liekmi. Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, musí sa zintenzívniť laboratórne sledovanie funkcie obličiek. Ide najmä o aminoglykozidy, organoplatiny, vysoké dávky metotrexátu, pentamidínu, foskarnetu a niektorých antivírusových látok (aciklovir, ganciklovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vankomycín, amfotericín B, imunosupresory ako cyklosporín alebo takrolimus, ifosfamid.
- Ponechajte aspoň 48 hodín medzi rádiologickými vyšetreniami alebo intervenciami s injekciami jódovanej kontrastnej látky alebo odložte ďalšie vyšetrenia alebo intervencie, kým sa funkcia obličiek nevráti na východiskovú hodnotu.
- Skontrolujte laktátovú acidózu u diabetikov liečených metformínom sledovaním sérového kreatinínu. Normálna funkcia obličiek: prerušte liečbu metformínom pred a najmenej 48 hodín po podaní kontrastnej látky alebo kým sa funkcia obličiek nevráti na východiskovú hodnotu.

Abnormálna funkcia obličiek: Metformín je kontraindikovaný. V naliehavých prípadoch, ak je potrebné vyšetrenie, musia sa prijať preventívne opatrenia, t. j. vysadenie metformínu, hydratovanie pacienta, sledovanie funkcie obličiek a testovanie príznakov laktátovej acidózy.

Kardiovaskulárne a/alebo pľúcne komorbidity sa majú posúdiť pred začatím postupu transarteriálnej chemoembolizácie.

#### Rôzne ustanovenia

Injekcia do určitých fistúl si vyžaduje maximálnu opatrnosť, aby sa predišlo akejkoľvek vaskulárnej penetrácii, berúc do úvahy riziko tukových embólií. Je potrebné dávať pozor, aby injekcia Lodiolipu nebola podaná do oblastí krvácania alebo traumy.

Indikácie na použitie Lodiolipu sa musia starostlivo vyhodnotiť u pacientov s primárnym lymfédómom, pretože môže dôjsť k exacerbácii stavu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie s inými liekmi

- Metformín

U diabetických pacientov môže intraarteriálne podanie lieku Lodiolip spôsobiť laktátovú acidózu vyvolanú zníženou funkciou obličiek. U pacientov, ktorí podstupujú transarteriálnu chemoembolizáciu, sa musí metformín vysadiť 48 hodín pred vyšetrením a opäť začať najskôr 2 dni po zákroku.

#### Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

- Betablokátory, vazoaktívne látky, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátory angiotenzínových receptorov

Tieto lieky znižujú účinnosť liekov, ktoré sa používajú pri anafylaktickej reakcii na kontrastné látky (lieky s kardiovaskulárnymi kompenzačnými mechanizmami pri poruchách krvného tlaku). Lekár si toho musí byť pred podaním lieku Lodiolip vedomý, a musí byť k dispozícii vhodné resuscitačné vybavenie.

- Diuretiká

Keďže diuretiká môžu spôsobiť dehydratáciu, zvyšuje sa riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri podávaní vysokých dávok kontrastných látok.

Bezpečnostné opatrenia na použitie: rehydratácia pred intraarteriálnym podaním lieku Lodiolip.

- Interleukín-2

Riziko vzniku reakcie na kontrastné látky sa zvyšuje v prípade predchádzajúcej liečby interleukínom-2 (IV. cesta): kožná vyrážka alebo zriedkavejšie hypotenzia, oligúria alebo dokonca zlyhanie obličiek.

#### Interferencia s diagnostickými testami

Keďže Lodiolip zostáva v tele niekoľko mesiacov, výsledky diagnostiky štítnej žľazy môžu byť skreslené až dva roky po lymfografií.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Bezpečnosť lieku Lodiolip počas tehotenstva sa nepreukázala. Použitie lieku Lodiolip počas tehotenstva vedie k prenosu jódu, ktorý pravdepodobne zasahuje do funkcie štítnej žľazy plodu. Hoci je táto anomália prechodná, predstavuje potenciálne riziko poranenia mozgu a trvalej hypotyreózy, preto je potrebné sledovanie funkcie štítnej žľazy a starostlivé lekárske sledovanie novorodenca.

V dôsledku toho sa Lodiolip musí používať v tehotenstve len v nevyhnutných prípadoch a pod prísny lekársky dohľadom.

Lodiolip sa nesmie použiť na hysterosalpingografiu v prípade podozrenia alebo potvrdenej gravidity.

Výskyt hypotyreózy u matky po hysterosalpingografii a možný dlhý polčas rozpadu lieku v prípade úspešnej gravidity si vyžaduje sledovanie funkcie štítnej žľazy u plodov a novorodencov (pozri časť 4.4).

#### Dojčenie

Farmakokinetické štúdie preukázali významné vylučovanie jódu do materského mlieka po intramuskulárnom podaní lieku Lodiolip. Ukázalo sa, že jód prechádza do cievného riečiska cez tráviaci trakt dojčiat, čo by mohlo narušiť funkciu ich štítnej žľazy. Ako preventívne opatrenie sa má dojčenie prerušiť na 12 až 24 hodín po podaní lieku Lodiolip.

#### Fertilita

Podľa publikovanej literatúry ženy, ktoré podstúpili hysterosalpingografiu s liekom Lodiolip v rámci vyšetrenia na neplodnosť, preukázali vyšší výskyt budúcich tehotenstiev v porovnaní so ženami, ktoré podstúpili hysterosalpingografiu s použitím vo vode rozpustných jódoých kontrastných látok. Základný mechanizmus nie je známy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje sa neskúmalo.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Väčšina nežiaducich účinkov súvisí s dávkou a preto by dávka mala byť čo najnižšia. Použitie lieku Lodiolip spôsobuje reakciu cudzieho telesa s tvorbou makrofágov a cudzorodých obrovských buniek a výskytom sínusového kataru, plazmocytózy a následných zmien spojivového tkaniva v lymfatických uzlinách. Zdravé lymfatické uzliny tolerujú výslednú zníženú transportnú kapacitu. V predtým poškodených alebo hypoplastických lymfatických uzlinách môžu tieto zmeny zhoršiť existujúcu lymfostázu.

Možné sú reakcie z precitlivenosti. Tieto reakcie môžu zahŕňať jeden alebo viac účinkov, ktoré sa vyskytujú súčasne alebo postupne a zvyčajne zahŕňajú kožné, respiračné a/alebo kardiovaskulárne prejavy, z ktorých každý môže byť varovným signálom začínajúceho šoku a vo veľmi zriedkavých prípadoch môže byť dokonca smrteľný.

#### Lymfografia

V priebehu 24 hodín po vyšetrení je možné pozorovať zvýšenie teploty a následne horúčku s teplotou 38 až 39 °C.

Olejové mikroembólie sa môžu vyskytnúť s klinickými príznakmi alebo bez nich. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môžu vzhľadom a veľkosťou pripomínať organické embólie. Na röntgenových snímkach pľúc vyzerajú ako bodové alebo ploché opacity. Môže sa vyskytnúť prechodné zvýšenie teploty. Olejové mikroembólie sa vyskytujú častejšie po predávkovaní kontrastnou látkou alebo nadmerne rýchlej infúzii. Uprednostňujú ich anatomicke abnormality, ako sú lymfatické žilové fistuly alebo znížená kapacita vychytávania lymfatických uzlín (u starších ľudí alebo po rádioterapii alebo cytostatickej liečbe).

Pacienti so srdcovým pravo-ľavým skratom a pacienti s masívnou pľúcnou embóliou sú obzvlášť ohrození cerebrálnou olejovou mikroembóliou.

### Hysterosalpingografia

V súvislosti s hysterosalpingografiou sa môže vyskytnúť venózna intravazácia vedúca k mozgovej embólii alebo pľúcnej embólii.

Medzi bežné komplikácie patrí mierne zvýšená telesná teplota, zvyčajne do 38 °C, sprevádzaná bolesťou panvy.

V prípadoch latentnej infekcie po zákroku boli opísané epizódy salpingitídy alebo panvovej peritonitídy. Reakcie ako tvorba granulómov sú zriedkavé. Môžu však byť vážne, pretože predstavujú riziko perforácie.

Môže sa vyskytnúť hypotyreóza, najmä u pacientov so subklinickou hypotyreózou.

### Transarteriálna chemoembolizácia

Väčšina nežiaducich reakcií nie je spôsobená liekom Lodiolip, ale protinádorovými liekmi alebo samotnou embolizáciou.

Najčastejšie nežiaduce reakcie transarteriálnej chemoembolizačnej liečby sú postembolizačný syndróm (horúčka, bolesť brucha, nauzea, vracanie) a prechodné zmeny vo funkčných pečeňových testoch. Tieto reakcie môžu byť vyvolané protinádorovými liekmi alebo samotným zásahom.

Nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia: nežiaduci účinok</b>
Poruchy imunitného systému	Neznáme: Precitlivenosť, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Endokrinné poruchy	Neznáme: Hypotyreóza, hypertyreóza
Poruchy nervového systému	Neznáme: Cerebrálna embólia, hepatálna encefalopatia <sup>a</sup>
Poruchy ciev	Neznáme: Zhoršenie lymfedému
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme: Pľúcna embólia, dyspnoe, kašeľ, pľúcny edém <sup>a</sup> , pleurálny výpotok <sup>a</sup> , syndróm akútnej respiračnej tiesne <sup>a</sup> , pneumonitída <sup>a</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme: Vracanie, hnačka, nauzea, pankreatitída <sup>a</sup> , ascites <sup>a</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme: Cholecystitída <sup>a</sup> , bilóm <sup>a</sup> , zlyhanie pečene <sup>a</sup> , infarkt pečene <sup>a</sup>
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Neznáme: Horúčka, bolesť v mieste vpichu*
Infekcie a nákazy	Neznáme: Absces pečene <sup>a</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme: Nekróza kože
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Neznáme :Postembolizačný syndróm <sup>a</sup> , venózna intravazácia <sup>b</sup>

\* V mieste vpichu sa môže objaviť bolesť alebo opuch. Vo väčšine prípadov je to spôsobené extravazáciou kontrastnej látky. Tieto reakcie sú zvyčajne prechodné a bez následkov.

<sup>a</sup> v kontexte TAE alebo TACE

<sup>b</sup> v kontexte HSG

### Pediatrická populácia

Očakávaný charakter nežiaducich účinkov spojených s liekom Lodiolip je rovnaký ako účinky hlásené u dospelých. Ich frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#).



## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k respiračným, srdcovým alebo cerebrálnym komplikáciám, ktoré sú potenciálne smrteľné. V súvislosti s predávkovaním sa môžu častejšie vyskytnúť mikroembólie. Celková dávka podaného lieku Lodiolip nesmie presiahnuť 20 ml.

Liečba predávkovania je zameraná na rýchle začatie symptomatickej liečby a podporu všetkých vitálnych funkcií. Pracoviská, kde sa vykonávajú vyšetrenia kontrastnou látkou, musia byť vybavené liekmi a zariadením pre núdzovú pomoc.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kontrastné látky; rádiokontrastné látky nerozpustné vo vode; ATC kód: V08AD01.

Atómy jódu naviazané na etylestery mastných kyselín z makového oleja pohlcujú röntgenové lúče. Kontrastný efekt závisí od tejto absorpčnej schopnosti.

Používa sa pri konvenčnej transarteriálnej chemoembolizácii (cTACE) selektívnou intraarteriálnou hepatálnou injekciou, Lodiolip umožňuje ako olejová kontrastná látka vizualizovať a kontrolovať procedúru vďaka svojim opacifikačným vlastnostiam, ako vehikulum, prenášať a vylučovať protinádorové lieky do uzlín hepatocelulárneho karcinómu a ako prechodná embólia prispievať k vaskulárnej embolizácii vyvolanej počas postupu. Ako selektívny postup intraarteriálnej hepatálnej injekcie cTACE kombinuje účinok lokoregionálne cieleného protinádorového lieku s účinkom ischemickej nekrózy indukovanej duálnou arterioportálnou embolizáciou. Nepriehľadné vlastnosti Lodiolipu a tropizmus pre pečeňové nádory umožňuje vykonávanie zobrazovania po zákroku počas niekoľkých mesiacov pre efektívne sledovanie pacienta.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Po intralymfatickej injekcii

Najvyšší podiel kontrastnej látky sa hromadí v retikule lymfatických uzlín, kde vyvoláva reakciu na prítomnosť cudzieho telesa. Olejové kvapôčky podliehajú fagocytóze obrovskými mnohojadrovými bunkami len o niekoľko dní neskôr.

Časť injekciou podanej kontrastnej látky vstupuje do ductus thoracicus cez lymfatické uzliny; odtiaľ sa dostáva do obehu pod žilovým uhlom (angulus venosus). Častice kontrastnej látky sa zachytávajú v pľúcnych kapilárach, kde spôsobujú olejové mikroembólie opísané vyššie.

Kontrastná látka je degradovaná v obrovských bunkách esterázou. To vedie k tvorbe produktu rozkladu jodidu sodného, ktorý sa vylučuje obličkami.

Osud etylesteru kyseliny stearovej, ktorý zostane po odstránení jódu, nie je známy.

Podiel kontrastnej látky, ktorý sa dostane do pečene, je štiepený esterázami Kupfferových hviezdicových histiocytoov. Vzniká tak jodid sodný, ktorý sa vylučuje predovšetkým obličkami, ale aj pečeňou a pankreasom. Resorpcia vstreknutej kontrastnej látky prebieha v rôznych telesných tkanivách a dutinách veľmi pomaly, ale stabilne. Telesné tkanivá sú schopné štiepiť molekulu jódového esteru a v rôznej miere ju resorbovať.

#### Po selektívnej intraarteriálnej injekcii

Jód sa vylučuje hlavne močom. Po selektívnej injekcii do hepatálnej artérie na transarteriálnu chemoembolizáciu hepatocelulárneho karcinómu, Lodiolip je podstatne viac koncentrovaný v nádore ako v okolitom zdravom pečevom tkanive.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

### **6.2 Inkompatibility**

Ukázalo sa, že Lodiolip rozpúšťa polystyrén. Z tohto dôvodu sa na podávanie tohto lieku nesmú používať jednorazové injekčné striekačky vyrobené z tohto materiálu. Lodiolip sa má podávať pomocou vhodnej sklenenej injekčnej striekačky alebo inej pomôcky, na ktorej bola vykonaná štúdia potvrdzujúca kompatibilitu s liekom Lodiolip. Je potrebné dodržiavať platné pokyny na použitie vzťahujúce sa na tieto pomôcky.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Zmes lieku s protinádorovým liekom sa má pripraviť v čase použitia a musí sa použiť ihneď po príprave (do 3 hodín).

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa ampulky vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulky z číreho skla (typ I), tvarovaná podložka, škatuľka.  
Veľkosť balenia: 1 x 10 ml

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Roztok je formulovaný na použitie priamo do lymfatických ciev alebo fistuly v diagnostickej rádiológii.

Pri transarteriálnej chemoembolizácii sa má roztok zmiešať s určitými protinádorovými liekmi (pozri časť 4.2) a následne sa aplikuje selektívnym intraarteriálnym katetризmom hepatickej artérie.

Roztok sa má podávať pacientovi v polohe na chrbte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

48/0141/24-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024