

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hevascol 480 mg Iodo/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 1280 mg de aceite etiodado equivalente a 480 mg de yodo

Este medicamento no contiene ningún excipiente.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Descripción del medicamento: líquido oleoso transparente de color amarillo pálido a ámbar.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

En radiología de diagnóstico:

- Visualización de los vasos y ganglios linfáticos (linfangioadenografía) y de las fístulas (fistulografía) con fines diagnósticos
- Histerosalpingografía en mujeres que se someten a exploraciones por infertilidad

En radiología de intervención:

- Visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en fase intermedia, en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En radiología de diagnóstico:

Linfangioadenografía

La inyección de Hevascol en un vaso linfático periférico permite la visualización del sistema linfático hasta el conducto torácico. Antes de la inyección de Hevascol puede administrarse una inyección de solución de tinción estéril adecuada para la localización de los colectores linfáticos. Los lugares habituales de administración son el dorso del pie o la mano en el primer, tercer o cuarto espacio interdigital. Tras la disección bajo anestesia local, los vasos teñidos se punzan con una cánula especial; Hevascol debe inyectarse con el paciente en posición supina. Se requiere una bomba de infusión para la administración lenta. La velocidad de infusión no debe superar los 0,1 ml por minuto y debe adaptarse a la capacidad de

transporte del sistema linfático. Si se produce dolor en el lugar de administración, debe reducirse la velocidad de inyección. El flujo del medio de contraste debe verificarse mediante radiografía para permitir la detección temprana de la extravasación o de la punción incorrecta. La infusión se debe terminar una vez que se alcance el nivel de la quinta vértebra lumbar. Las radiografías tomadas tras la finalización de la infusión (fase de llenado: linfangiograma) y al día siguiente (fase de almacenamiento: linfadenograma) proporcionan información sobre los cambios morfológicos en los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos de los que se han obtenido imágenes.

Dosis recomendada

Generalmente se administra un máximo de entre 4 y 7 ml de Hevascol por extremidad a los adultos, para la visualización de los ganglios linfáticos inguinales, ilíacos y paraaórticos. Cuando los ganglios linfáticos están claramente aumentados, se inyectan hasta 10 ml por extremidad. Las microembolias grasas en el pulmón pueden observarse en una radiografía de tórax a partir de una dosis total superior a 14 ml. No debe superarse la dosis total máxima de 20 ml de medio de contraste. En ausencia de función de almacenamiento en los ganglios ilíacos y paraaórticos (tras radioterapia o linfadenectomía), la dosis se debe reducir a la mitad.

Para la obtención de imágenes de los ganglios linfáticos axilares utilizando el dorso de la mano, es suficiente entre 3 y 6 ml de Hevascol.

Población de edad avanzada

El medicamento debe administrarse con precaución en pacientes mayores de 65 años que presenten patologías subyacentes del sistema cardiovascular, respiratorio o neurológico. En los pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria, debe ajustarse la dosis o anularse la propia exploración, ya que una parte del producto embolizará temporalmente los capilares pulmonares.

Población pediátrica

La dosis también se debe disminuir proporcionalmente en los niños y en los pacientes con bajo peso. En niños entre 1 y 2 años, una dosis de 1 ml por extremidad es suficiente.

Fistulografía

La cantidad de medio de contraste a administrar se debe determinar antes de la exploración. La cantidad de medio de contraste se basa en las dimensiones estimadas de la fístula.

Para una sola exploración, Hevascol se administra generalmente como una dosis única.

Histerosalpingografía

Bajo guía fluoroscópica, inyectar lentamente 2 ml de Hevascol cada vez en la cavidad intrauterina hasta determinar la permeabilidad de las trompas.

El volumen total a inyectar depende de la capacidad de la cavidad uterina y no suele superar los 15 ml. La dosis de Hevascol para histerosalpingografía debe mantenerse lo más baja posible para minimizar el riesgo potencial de disfunción tiroidea.

Durante la histerosalpingografía, el medio de contraste se inyecta lentamente en el canal cervical a través de un catéter o cánula adecuados.

Si el paciente experimenta un malestar importante, se debe interrumpir la administración.

La exploración debe realizarse preferentemente durante la fase folicular del ciclo menstrual.

En radiología de intervención:

Quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular

La administración se realiza mediante cateterismo intraarterial selectivo de la arteria hepática. El procedimiento debe realizarse en un entorno típico de radiología de intervención con el equipo adecuado. La dosis de Hevascol depende de la extensión de la lesión, pero normalmente no debe exceder una dosis total de 15 ml en pacientes adultos.

Hevascol puede mezclarse con medicamentos anticancerosos como el cisplatino, la doxorubicina, la epirubicina y la mitomicina.

Se deben seguir estrictamente las instrucciones y precauciones de uso de los medicamentos anticancerosos.

Instrucciones para la preparación de la mezcla de Hevascol con el medicamento anticanceroso:

- Preparar dos jeringas lo suficientemente grandes para contener el volumen total de la mezcla. La primera jeringa contiene la solución del medicamento anticanceroso, la segunda jeringa contiene Hevascol.
 - Conecte las dos jeringas a una llave de paso de 3 vías.
 - Realizar de 15 a 20 movimientos de ida y vuelta entre las dos jeringas para obtener una mezcla homogénea. Se recomienda empezar a presionar la jeringa con el medicamento anticanceroso.
 - La mezcla debe prepararse en el momento de su uso y debe utilizarse rápidamente después de su preparación (antes de 3 horas). Si es necesario, durante el procedimiento de radiología de intervención, la mezcla puede volver a homogeneizarse como se ha descrito anteriormente.
 - Cuando se obtenga la mezcla adecuada, utilice una jeringa de 1 a 3 ml para inyectar en el microcatéter.
- El procedimiento podría repetirse cada 6 u 8 semanas según la respuesta del tumor y las condiciones del paciente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Hevascol en la población pediátrica en la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular.

Población de edad avanzada

El producto debe administrarse con especial precaución en pacientes mayores de 65 años que presenten patologías subyacentes del sistema cardiovascular, respiratorio o neurológico.

Una reducción de la dosis administrada puede prevenir la embolia pulmonar no deseada, que puede producirse durante la quimioembolización hepática.

Forma de administración

Hevascol debe administrarse utilizando una jeringa de vidrio adecuada u otro dispositivo en el que se haya realizado un estudio que confirme la compatibilidad con Hevascol. Deben seguirse las instrucciones de uso válidas aplicables a estos dispositivos (ver sección 6.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (ésteres etílicos de ácidos grasos iodados del aceite de semillas de amapola)
- Hipertiroidismo
- Pacientes con lesiones traumáticas, hemorragias o sangrados recientes (riesgo de extravasación o embolia)
- Broncografía (llenaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos)

- Tuberculosis activa
- Pacientes con enfermedades sistémicas graves

Contraindicaciones adicionales específicas para su uso en la histerosalpingografía:

- Embarazo
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda

Contraindicaciones adicionales específicas para su uso en quimioembolización transarterial:

- La administración intraarterial de una combinación de Hevascol y medicamentos anticancerosos utilizados en el tratamiento del carcinoma hepatocelular puede tener efectos isquémicos y tóxicos en los vías biliares. Por lo tanto, si no se puede realizar un drenaje posterior a la intervención, el tratamiento está contraindicado en las regiones hepáticas con vías biliares dilatadas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hevascol no debe administrarse por vía intravenosa o intratecal.

Independientemente de la dosis administrada, existe el peligro de que se produzca una reacción de hipersensibilidad.

El uso de Hevascol en pacientes con linfedema primario debe considerarse cuidadosamente, ya que existe la posibilidad de exacerbación del edema.

Advertencias

Linfografía

La embolización pulmonar se produce en la mayoría de los pacientes tras una linfografía con Hevascol, debido a que una parte del producto emboliza temporalmente los capilares pulmonares. Los signos clínicos de dicha embolia son infrecuentes y suelen ser inmediatos; aunque es posible que se retrasen de unas horas a días, y suelen ser de naturaleza transitoria. Por este motivo, las dosis deben adaptarse o cancelar la exploración en sujetos con una disfunción pulmonar, insuficiencia cardiorrespiratoria o sobrecarga cardíaca derecha preexistente, en particular los pacientes de edad avanzada. La dosis inyectada de Hevascol también se debe reducir tras haber recibido quimioterapia o radioterapia, ya que los ganglios linfáticos estarán considerablemente reducidos en volumen y solo absorberán una pequeña cantidad del medio de contraste. Se recomienda asegurar la guía radiológica o radioscópica durante la administración de la inyección. La aparición de la invasión pulmonar se puede minimizar si se asegura la confirmación radiográfica de la inyección intralinfática (no venosa) y se interrumpe el procedimiento cuando el medio se hace visible en el conducto torácico o se advierte la presencia de obstrucción linfática.

Hipersensibilidad

Todos los medios de contraste iodados pueden causar reacciones de hipersensibilidad menores o mayores que pueden ser mortales. Estas reacciones de hipersensibilidad son de naturaleza alérgica (conocidas como reacciones anafilácticas si son graves) o de naturaleza no alérgica.

Pueden ser de aparición inmediata (menos de 60 minutos) o retardada (hasta 7 días). Las reacciones anafilácticas pueden aparecer de inmediato y ser mortales. No dependen de la dosis, pueden aparecer después de la primera administración del producto y a menudo son impredecibles.

Debido al riesgo de una reacción grave deberá haber un equipo de reanimación de emergencia disponible de inmediato.

Los pacientes que ya han experimentado una reacción tras la administración previa de Hevascol, o que tienen un historial de hipersensibilidad al yodo, tienen un mayor riesgo de sufrir otra reacción al volver a administrar el medicamento y, por tanto, se consideran pacientes de riesgo.

Se debe tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de alergia o asma.

La inyección de Hevascol puede agravar los síntomas de una afección asmática existente. En pacientes con asma que no esté controlada por el tratamiento, la decisión de administrar Hevascol se debe tomar después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio.

Tiroides

Los medios de contraste iodados pueden afectar a la función tiroidea debido al contenido de yodo libre, y pueden causar hipertiroidismo en pacientes con predisposición. Los pacientes de riesgo son aquellos con hipertiroidismo latente y aquellos con autonomía tiroidea funcional. El iodismo se produce con mayor frecuencia con Hevascol que con los derivados orgánicos de yodo solubles en agua.

La linfografía satura el tiroides con yodo durante varios meses y cualquier exploración tiroidea se debe realizar antes de la exploración radiológica.

Tras la inyección de un medio de contraste iodado, especialmente en pacientes con bocio o con antecedentes de distiroidismo, existe el riesgo de que se produzca un episodio de hipertiroidismo o de que se induzca un hipotiroidismo. También existe un riesgo de hipotiroidismo en los neonatos que han recibido, o cuya madre ha recibido, un medio de contraste iodado. Se han notificado trastornos tiroideos fetales (incluido el bocio fetal) tras la exposición materna a Lipiodol Ultrafluido / el medicamento de referencia (según indica la histerosalpingografía) (ver sección 4.6). La detección del hipotiroidismo debe realizarse sistemáticamente tras la administración del producto a los neonatos y, en particular, a los prematuros, mediante el análisis de la TSH y, posiblemente, de la FT4 libre, de 7 a 10 días y 1 mes después de la administración del producto.

Los pacientes de riesgo deben ser supervisados cuidadosamente por su endocrinólogo tras una exploración con un medio de contraste iodado.

La función tiroidea debe estudiarse cuidadosamente tras una exploración con Hevascol para detectar el desarrollo de hipotiroidismo, especialmente en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Las mediciones de TSH y FT4 deben realizarse antes de la exploración para identificar a los pacientes que ya tienen riesgo de hipotiroidismo.

Cuando se utiliza durante la histerosalpingografía en pacientes con riesgo de hipotiroidismo, la función tiroidea se debe controlar estrechamente durante varios meses después del procedimiento y las pacientes deben ser vigiladas por la posible aparición de hipotiroidismo. Para minimizar el riesgo potencial de disfunción tiroidea, la dosis de Hevascol debe mantenerse lo más baja posible.

Histerosalpingografía

La intravasación se puede producir durante la histerosalpingografía, lo que puede provocar una embolia pulmonar o cerebral grave en las horas siguientes al procedimiento. El procedimiento de histerosalpingografía con Hevascol debe detenerse inmediatamente si se sospecha o se confirma la intravasación.

El médico debe vigilar cuidadosamente a la paciente para detectar complicaciones embólicas y realizará el seguimiento adecuado.

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial no se recomienda en pacientes con cirrosis hepática descompensada (puntuación Child-Pugh ≥ 8), disfunción hepática avanzada, invasión macroscópica y/o diseminación tumoral extrahepática.

El procedimiento intraarterial hepático puede causar una insuficiencia hepática irreversible en pacientes con disfunción hepática grave y/o sometidos a múltiples sesiones cercanas. Se ha descrito que un reemplazo hepático superior al 50 % con tumor, un nivel de bilirrubina superior a 2 mg/dl, un nivel de deshidrogenasa láctica superior a 425 mg/dl, un nivel de aspartato aminotransferasa superior a 100 UI/l y una cirrosis descompensada se asocian a una mayor mortalidad tras el procedimiento.

Las várices esofágicas deben vigilarse atentamente, ya que pueden romperse inmediatamente después del tratamiento. Si se demuestra un riesgo de rotura, debe realizarse una escleroterapia/ligadura endoscópica antes del procedimiento de quimioembolización transarterial.

La insuficiencia renal inducida por medios de contraste iodados debe prevenirse sistemáticamente mediante una correcta rehidratación antes y después de la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular. El riesgo de sobreinfección en la zona tratada se previene normalmente con la administración de antibióticos.

Complicaciones embólicas y trombóticas

La migración incontrolada de ésteres etílicos de ácidos grasos iodados del aceite de semillas de amapola Guerbet al sistema arteriovenoso puede inducir la obliteración temporal de vasos pequeños (embolia grasa) en varios órganos. Los signos de dicha embolia son infrecuentes, suelen ser inmediatos pero también puede ser retardados y producirse al cabo de unas horas o días y suelen ser transitorios. La mayoría de las localizaciones notificadas de dichos episodios incluyen embolias pulmonares, embolias cerebrales (que podrían causar un infarto cerebral) y embolias cutáneas (que podrían causar necrosis de la piel). Se debe advertir a los pacientes de los posibles signos de embolia y deben ponerse en contacto con su médico u hospital si aparece algún síntoma.

Precauciones de uso

Hipersensibilidad

Antes de la exploración:

Identificar a los pacientes de riesgo mediante un interrogatorio preciso sobre sus antecedentes.

Se ha propuesto la administración de corticoesteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (aquellos con intolerancia conocida a un medio de contraste). Sin embargo, estos no evitan la aparición de un choque anafiláctico grave o mortal.

A lo largo de la exploración, es necesario garantizar lo siguiente:

- supervisión médica
- mantenimiento del acceso venoso

Después de la exploración:

Tras la administración de un medio de contraste debe mantenerse en observación al paciente durante al menos 30 minutos, ya que la mayoría de las reacciones adversas graves se produce en ese intervalo de tiempo.

Se debe informar al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta un máximo de 7 días) (ver sección 4.8. Reacciones adversas).

Quimioembolización transarterial

Los medios de contraste iodados pueden inducir un deterioro transitorio de la función renal o exacerbar una insuficiencia renal preexistente. Las medidas preventivas son las siguientes:

- Identificar a los pacientes de riesgo, es decir, pacientes deshidratados o con insuficiencia renal, diabetes, insuficiencia cardíaca grave, gammapatía monoclonal (mieloma múltiple,

macroglobulinemia de Waldenstrom), antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos ateromatosos.

- Hidratar al paciente antes y después de la exploración.
- Evitar las combinaciones con medicamentos nefrotóxicos. Si dicha combinación es necesaria, se debe intensificar el control de analítico de la función renal. Los medicamentos afectados son los aminoglucósidos, los organoplatinados, las dosis elevadas de metotrexato, pentamidina, foscarnet y determinados medicamentos antiviricos [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomicina, anfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, ifosfamida.
- Dejar pasar al menos 48 horas entre las exploraciones radiológicas o las intervenciones con inyecciones de medios de contraste iodados, o retrasar las exploraciones o intervenciones posteriores hasta que la función renal vuelva a ser la normal.
- Comprobar la presencia de acidosis láctica en pacientes con diabetes tratados con metformina, controlando la creatinina sérica. Función renal normal: suspender la metformina antes y durante al menos 48 horas después de la administración del medio de contraste o hasta que la función renal vuelva a ser la normal.

Función renal anormal: la metformina está contraindicada. En caso de emergencia, si se requiere la exploración, deben tomarse precauciones, es decir, suspender la metformina, hidratar al paciente, controlar la función renal y comprobar la presencia de signos de acidosis láctica.

Las comorbilidades cardiovasculares y/o pulmonares se deben evaluar antes de iniciar el procedimiento de quimioembolización transarterial.

Observaciones

La inyección en determinadas fístulas requiere la máxima precaución para evitar cualquier penetración vascular, teniendo en cuenta el riesgo de embolias grasas. Se debe tener cuidado de no inyectar Hevascol en zonas de hemorragia o traumatismo.

Las indicaciones para el uso de Hevascol deben evaluarse cuidadosamente en pacientes con linfedema primario, ya que la afección puede verse exacerbada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

- Metformina

En pacientes diabéticos, la administración intraarterial de Hevascol puede causar acidosis láctica inducida por la disminución de la función renal. En los pacientes sometidos a quimioembolización transarterial, la metformina se debe suspender 48 horas antes de la exploración y reanudarse no antes de 2 días después del procedimiento.

Combinaciones que se deben vigilar

- Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina

Estos medicamentos reducen la eficacia de los fármacos, que se utilizan durante las reacciones anafilácticas a las sustancias de contraste (medicamentos con mecanismos de compensación cardiovascular para los

trastornos de la presión arterial). El médico debe ser consciente de ello antes de administrar Hevascol, y se debe disponer del equipo de reanimación adecuado.

- Diuréticos

Debido a que los diuréticos pueden provocar deshidratación, el riesgo de insuficiencia renal aguda aumenta, sobre todo cuando se administran dosis elevadas de medios de contraste.

Precauciones de uso: rehidratación antes de la administración intraarterial de Hevascol.

- Interleucina 2

El riesgo de desarrollar una reacción a los medios de contraste aumenta en caso de tratamiento previo con interleucina 2 (vía intravenosa): erupción cutánea o, en raras ocasiones, hipotensión, oliguria o incluso insuficiencia renal.

Interferencia con pruebas de diagnóstico

Dado que Hevascol permanece en el organismo durante varios meses, los resultados del diagnóstico tiroideo pueden verse falseados hasta dos años después de una linfografía.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha demostrado la seguridad de Hevascol durante el embarazo. El uso de Hevascol durante el embarazo provoca una transferencia de yodo, que probablemente interfiera en la función tiroidea del feto. Aunque esta anomalía es transitoria, representa un riesgo potencial de lesión cerebral y de hipotiroidismo permanente, por lo que es necesario el control de la función tiroidea y el seguimiento médico estrecho del neonato.

Por ello, Hevascol debe utilizarse durante el embarazo únicamente si es absolutamente necesario y bajo estricta supervisión médica.

Hevascol no debe utilizarse para la histerosalpingografía en caso de sospecha o confirmación de embarazo.

La aparición de hipotiroidismo materno tras el procedimiento de histerosalpingografía y la posible larga semivida del medicamento en caso de embarazo con desenlace satisfactorio requiere una vigilancia de la función tiroidea del feto y del recién nacido (ver sección 4.4).

Lactancia

Los estudios farmacocinéticos han demostrado una excreción significativa de yodo en la leche materna tras la administración intramuscular de Hevascol. Se ha demostrado que el yodo pasa al lecho vascular a través del tracto digestivo de los lactantes y esto podría interferir con su función tiroidea. Como medida preventiva, se debe interrumpir la lactancia durante las 12 a 24 horas siguientes a la administración de Hevascol.

Fertilidad

Según la bibliografía publicada, las mujeres que se sometieron a una histerosalpingografía con Hevascol, en torno a una exploración por infertilidad, demostraron una mayor incidencia de futuros embarazos en comparación con las mujeres que se sometieron a una histerosalpingografía con medios de contraste de yodo solubles en agua. Se desconoce el mecanismo básico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han investigado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la dosis, por lo que esta debe mantenerse lo más baja posible.

El uso de Hevascol provoca una reacción de cuerpo extraño con la formación de macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño y la aparición de catarro sinusal, plasmocitosis y los subsiguientes cambios de tejido conectivo en los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos sanos toleran la reducida capacidad de transporte resultante. En los ganglios linfáticos previamente dañados o hipoplásicos, estos cambios pueden exacerbar la linfostasis existente.

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden implicar uno o varios efectos, que se producen de forma concomitante o sucesiva y que suelen incluir manifestaciones cutáneas, respiratorias y/o cardiovasculares, cada una de las cuales puede ser un signo de advertencia de un choque incipiente y, en casos muy poco frecuentes, puede incluso resultar mortal.

Linfografía

Puede observarse un aumento de la temperatura seguido de fiebre con una temperatura de 38 a 39 °C durante las 24 horas posteriores a la exploración.

Las microembolias grasas pueden producirse con o sin síntomas clínicos. En casos muy raros, pueden parecerse a los émbolos orgánicos en su aspecto y tamaño. Aparecen como opacidades puntiformes o planas en las imágenes de rayos X de los pulmones. Pueden producirse aumentos transitorios de la temperatura. Las microembolias grasas se producen con mayor frecuencia tras una sobredosis del medio de contraste o una infusión excesivamente rápida. Se ven favorecidas por anomalías anatómicas como las fístulas linfovenosas o la disminución de la capacidad de captación de los ganglios linfáticos (en las personas de edad avanzada o tras la radioterapia o la terapia citostática).

Los pacientes con derivación cardíaca de derecha a izquierda y aquellos con una embolia pulmonar masiva corren un riesgo especial de sufrir microembolias grasas cerebrales.

Histerosalpingografía

En relación con la histerosalpingografía puede producirse una intravasación venosa que provoque una embolia cerebral o pulmonar.

Las complicaciones más comunes son la fiebre baja temporal, normalmente de hasta 38 °C, acompañada de dolor pélvico.

Se han descrito episodios de salpingitis o peritonitis pélvica en casos de infección latente tras el procedimiento. Las reacciones como la formación de granulomas son poco frecuentes. Sin embargo, pueden ser graves ya que suponen un riesgo de perforación.

Puede producirse hipotiroidismo, especialmente en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Quimioembolización transarterial

La mayoría de las reacciones adversas no son causadas por el propio Hevascol sino que se deben a los medicamentos anticancerosos o a la propia embolización.

Las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento de quimioembolización transarterial son el síndrome postembolización (fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos) y los cambios transitorios en las pruebas de función hepática. Estas reacciones pueden estar inducidas por los medicamentos anticancerosos o por la propia intervención.

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema y órgano	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: embolia cerebral, encefalopatía hepática ^a
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: agravamiento del linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: embolia pulmonar, disnea, tos, edema pulmonar ^a , derrame pleural ^a , síndrome de dificultad respiratoria aguda ^a , neumonitis ^a
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: vómitos, diarrea, náuseas pancreatitis ^a , ascitis ^a
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida: colecistitis ^a , biloma ^a , insuficiencia hepática ^a , infarto hepático ^a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: fiebre, dolor en el lugar de la inyección*
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida: absceso hepático ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: necrosis cutánea ^a
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuencia no conocida: síndrome postembolización ^a , intravasación venosa ^b

* Puede aparecer dolor o hinchazón en el lugar de la punción. En la mayoría de los casos, esto se debe a la extravasación del medio de contraste. Estas reacciones suelen ser transitorias y sin consecuencias.

^a en el contexto de TAE o TACE

^b en el contexto de HSG

Población pediátrica

La naturaleza esperada de las reacciones adversas relacionada con Hevascol es la misma que la de las reacciones notificadas en adultos. No se puede estimar su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la dosis, por lo que esta debe mantenerse lo más baja posible.

El uso de Hevascol provoca una reacción de cuerpo extraño con la formación de macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño y la aparición de catarro sinusal, plasmocitosis y los subsiguientes cambios de tejido conectivo en los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos sanos toleran la reducida capacidad de transporte resultante. En los ganglios linfáticos previamente dañados o hipoplásicos, estos cambios pueden exacerbar la linfostasis existente.

Son posibles las reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden implicar uno o varios efectos, que se producen de forma concomitante o sucesiva y que suelen incluir manifestaciones cutáneas, respiratorias y/o cardiovasculares, cada una de las cuales puede ser un signo de advertencia de un choque incipiente y, en casos muy poco frecuentes, puede incluso resultar mortal.

Linfografía

Puede observarse un aumento de la temperatura seguido de fiebre con una temperatura de 38 a 39 °C durante las 24 horas posteriores a la exploración.

Las microembolias grasas pueden producirse con o sin síntomas clínicos. En casos muy raros, pueden parecerse a los émbolos orgánicos en su aspecto y tamaño. Aparecen como opacidades puntiformes o planas en las imágenes de rayos X de los pulmones. Pueden producirse aumentos transitorios de la temperatura. Las microembolias grasas se producen con mayor frecuencia tras una sobredosis del medio de contraste o una infusión excesivamente rápida. Se ven favorecidas por anomalías anatómicas como las fístulas linfovenosas o la disminución de la capacidad de captación de los ganglios linfáticos (en las personas de edad avanzada o tras la radioterapia o la terapia citostática).

Los pacientes con derivación cardíaca de derecha a izquierda y aquellos con una embolia pulmonar masiva corren un riesgo especial de sufrir microembolias grasas cerebrales.

Histerosalpingografía

En relación con la histerosalpingografía puede producirse una intravasación venosa que provoque una embolia cerebral o pulmonar.

Las complicaciones más comunes son la fiebre baja temporal, normalmente de hasta 38 °C, acompañada de dolor pélvico.

Se han descrito episodios de salpingitis o peritonitis pélvica en casos de infección latente tras el procedimiento. Las reacciones como la formación de granulomas son poco frecuentes. Sin embargo, pueden ser graves ya que suponen un riesgo de perforación.

Puede producirse hipotiroidismo, especialmente en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Quimioembolización transarterial

La mayoría de las reacciones adversas no son causadas por el propio Hevascol sino que se deben a los medicamentos anticancerosos o a la propia embolización.

Las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento de quimioembolización transarterial son el síndrome postembolización (fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos) y los cambios transitorios en las pruebas de función hepática. Estas reacciones pueden estar inducidas por los medicamentos anticancerosos o por la propia intervención.

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema y órgano	Frecuencia: reacción adversa
----------------------------------	-------------------------------------

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: embolia cerebral, encefalopatía hepática ^a
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: agravamiento del linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: embolia pulmonar, disnea, tos, edema pulmonar ^a , derrame pleural ^a , síndrome de dificultad respiratoria aguda ^a , neumonitis ^a
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: vómitos, diarrea, náuseas pancreatitis ^a , ascitis ^a
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida: colecistitis ^a , biloma ^a , insuficiencia hepática ^a , infarto hepático ^a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: fiebre, dolor en el lugar de la inyección*
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida: absceso hepático ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: necrosis cutánea ^a
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuencia no conocida: síndrome postembolización ^a , intravasación venosa ^b

* Puede aparecer dolor o hinchazón en el lugar de la punción. En la mayoría de los casos, esto se debe a la extravasación del medio de contraste. Estas reacciones suelen ser transitorias y sin consecuencias.

^a en el contexto de TAE o TACE

^b en el contexto de HSG

Población pediátrica

La naturaleza esperada de las reacciones adversas relacionada con Hevascol es la misma que la de las reacciones notificadas en adultos. No se puede estimar su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede provocar complicaciones respiratorias, cardíacas o cerebrales, que son potencialmente mortales. Las microembolias pueden producirse con mayor frecuencia en casos de sobredosis.

La dosis total de Hevascol administrada no debe superar los 20 ml.

El tratamiento de la sobredosis está dirigido a una rápida iniciación del tratamiento sintomático y al apoyo de todas las funciones vitales. Los centros que realicen exámenes con medios de contraste deben estar equipados con medicamentos y equipos de ayuda de emergencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste; medios de contraste para rayos X, no hidrosolubles; código ATC: V08AD01.

Los átomos de yodo unidos a los ésteres etílicos de los ácidos grasos del aceite de semilla de amapola absorben los rayos X. El efecto de contraste depende de esta capacidad de absorción.

Utilizado en la quimioembolización transarterial convencional (cTACE, por sus siglas en inglés) por inyección intraarterial hepática selectiva, Hevascol permite, como medio de contraste oleoso, visualizar y controlar el procedimiento debido a sus propiedades opacificantes, como vehículo, para transportar y eluir los medicamentos anticancerosos en los nódulos de carcinoma hepatocelular y, como embolizante transitorio, contribuir a la embolización vascular inducida durante el procedimiento. Como procedimiento de inyección intraarterial hepática selectiva, cTACE combina el efecto de un medicamento anticanceroso dirigido a nivel locorregional con el efecto de una necrosis isquémica inducida por la embolización arterioportal doble. Las propiedades opacas de Hevascol y el tropismo por los tumores hepáticos permiten la obtención de imágenes postprocedimiento durante varios meses para un seguimiento eficaz del paciente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una inyección intralinfática

La mayor proporción del medio de contraste se acumula en el retículo de los ganglios linfáticos, donde induce una reacción a la presencia de un cuerpo extraño. Las gotículas de aceite son fagocitadas por las células gigantes multinucleadas solo unos días después.

Una parte del medio de contraste inyectado entra en el conducto torácico a través de los ganglios linfáticos; desde donde llega a la circulación en el ángulo venoso (angulus venosus). Las partículas del medio de contraste quedan atrapadas en los capilares pulmonares donde provocan las microembolias grasas descritas anteriormente.

El medio de contraste se degrada en las células gigantes por la esterasa. Esto conduce a la formación del producto de descomposición yoduro de sodio, que es excretado por los riñones.

Se desconoce el destino del éster etílico del ácido esteárico que queda tras la eliminación del yodo.

La proporción del medio de contraste que llega al hígado es descompuesta por las esterasas de los histiocitos estrellados de Kupffer. Esto produce yoduro de sodio, que se excreta principalmente por los riñones, pero también por el hígado y el páncreas. La reabsorción del medio de contraste inyectado tiene lugar en varios tejidos y cavidades del cuerpo de forma muy lenta, pero constante. Los tejidos corporales son capaces de escindir la molécula de éster de yodo y reabsorberla en diversos grados.

Tras la inyección intraarterial selectiva

El yodo se elimina principalmente por la orina. Tras la inyección selectiva en la arteria hepática para la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular, Hevascol se concentra significativamente más en el tumor que en el tejido hepático sano circundante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

Se ha demostrado que Hevascol disuelve el poliestireno; por este motivo, no deben utilizarse jeringas desechables de este material para administrar este preparado. Hevascol debe administrarse utilizando una jeringa de vidrio adecuada u otro dispositivo en el que se haya realizado un estudio que confirme la compatibilidad con Hevascol. Se deben seguir las instrucciones de uso válidas, aplicables a estos dispositivos.

6.3 Período de validez

3 años.

La mezcla del producto con el medicamento anticanceroso se debe preparar en el momento de su uso y se debe utilizar rápidamente después de su preparación (antes de 3 horas).

6.3 Periodo de validez

3 años.

La mezcla del producto con el medicamento anticanceroso se debe preparar en el momento de su uso y se debe utilizar rápidamente después de su preparación (antes de 3 horas).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar la ampolla en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio (tipo I) transparente, blíster formado, caja.

Tamaño del paquete: 1 x 10 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución está formulada para ser utilizada directamente para su administración en un vaso linfático o una fístula en radiología de diagnóstico.

La solución debe mezclarse con determinados fármacos anticancerosos (ver sección 4.2) antes de su administración mediante cateterismo intraarterial selectivo de la arteria hepática en el procedimiento de quimioembolización transarterial.

Se debe administrara un paciente en posición supina.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CDG Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.330

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022