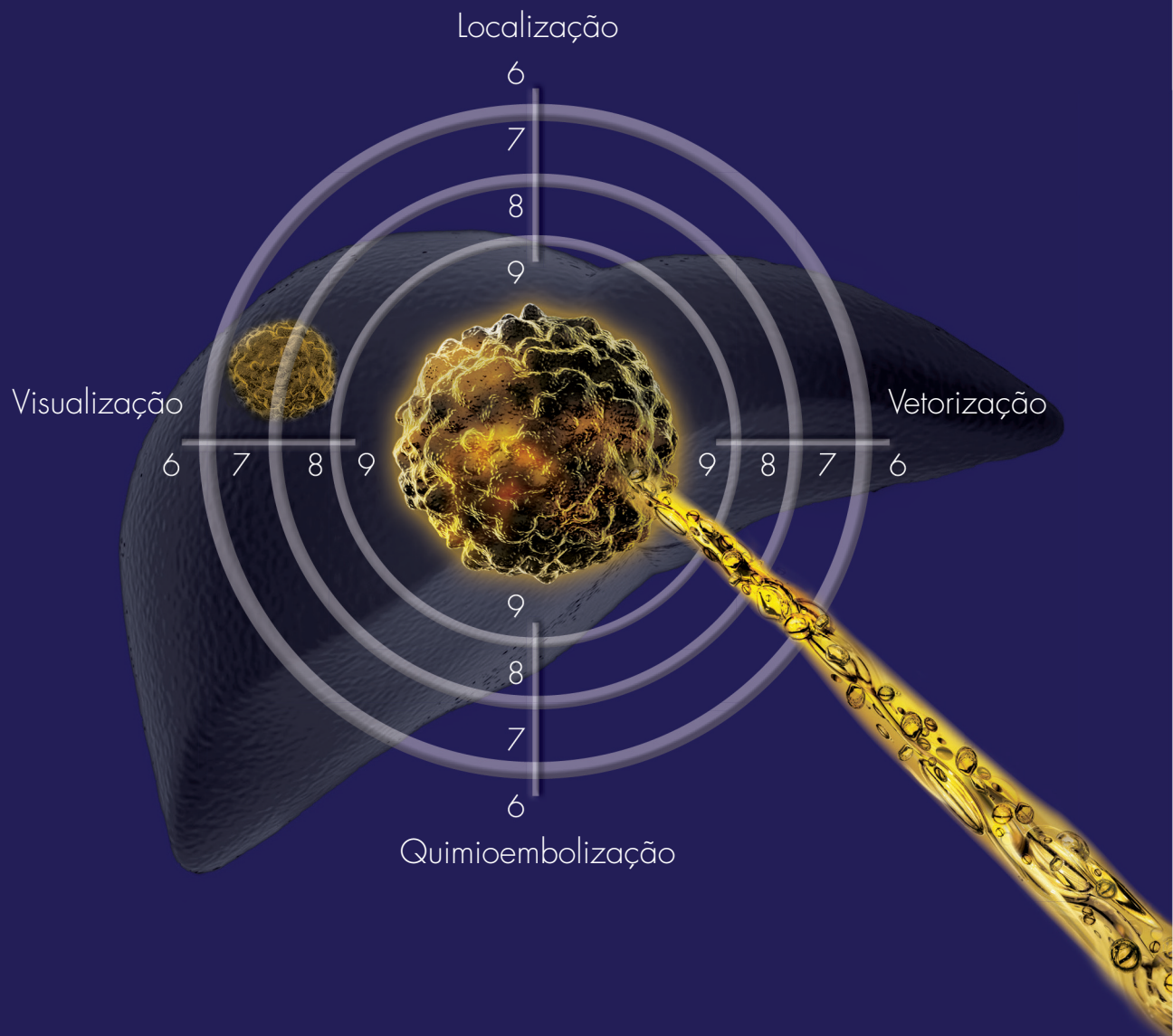


LIPIODOL® UF

Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de papoula iodado

Eficácia e segurança do Lipiodol® UF para melhora da sobrevida global no Carcinoma Hepatocelular (CHC)



Guerbet | 
 Contrast for Life





2-3



Índice

- P 4** Epidemiologia do câncer primário de fígado

- P 5** Indicação do Lipiodol® UF no Carcinoma Hepatocelular (CHC)

- P 6** Mecanismos de ação do Lipiodol® UF

- P 7** Dupla perfusão arterial e venosa para quimioembolização transarterial (TACE) eficiente

- P 8** Principais estudos clínicos

- P 9** Eficácia: Llovet J. M. *et al.* The Lancet 2002

- P 10** Eficácia: Lo C.M. *et al.* Hepatology 2002

- P 11** Sistema de estadiamento e estratégia de tratamento do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

- P 12** Diretrizes clínicas para o tratamento do Carcinoma Hepatocelular (CHC)

- P 13** Nível de evidência e grau de recomendação

- P 14** Endosso da quimioembolização transarterial convencional (cTACE) por diretrizes internacionais

- P 15** Dados de sobrevida global

- P 16** Dados de segurança

- P 17** Preparação da emulsão com fármacos anticâncer

- P 18** Agentes anticâncer associados com Lipiodol® UF

- P 19** Bibliografia

Epidemiologia do câncer primário de fígado

- Em 2012 ocorreram 782.000 novos casos de câncer em todo o mundo⁽¹⁾
- É o 5º câncer mais comum em homens (554.000 casos) e o 9º em mulheres (228.000 casos)⁽¹⁾
- É a 2ª causa mais comum de óbito por câncer em todo o mundo, 746.000 óbitos em 2012⁽¹⁾
- O Carcinoma Hepatocelular (CHC) representa mais de 90% dos cânceres primários de fígado⁽²⁾
- Prognóstico muito ruim

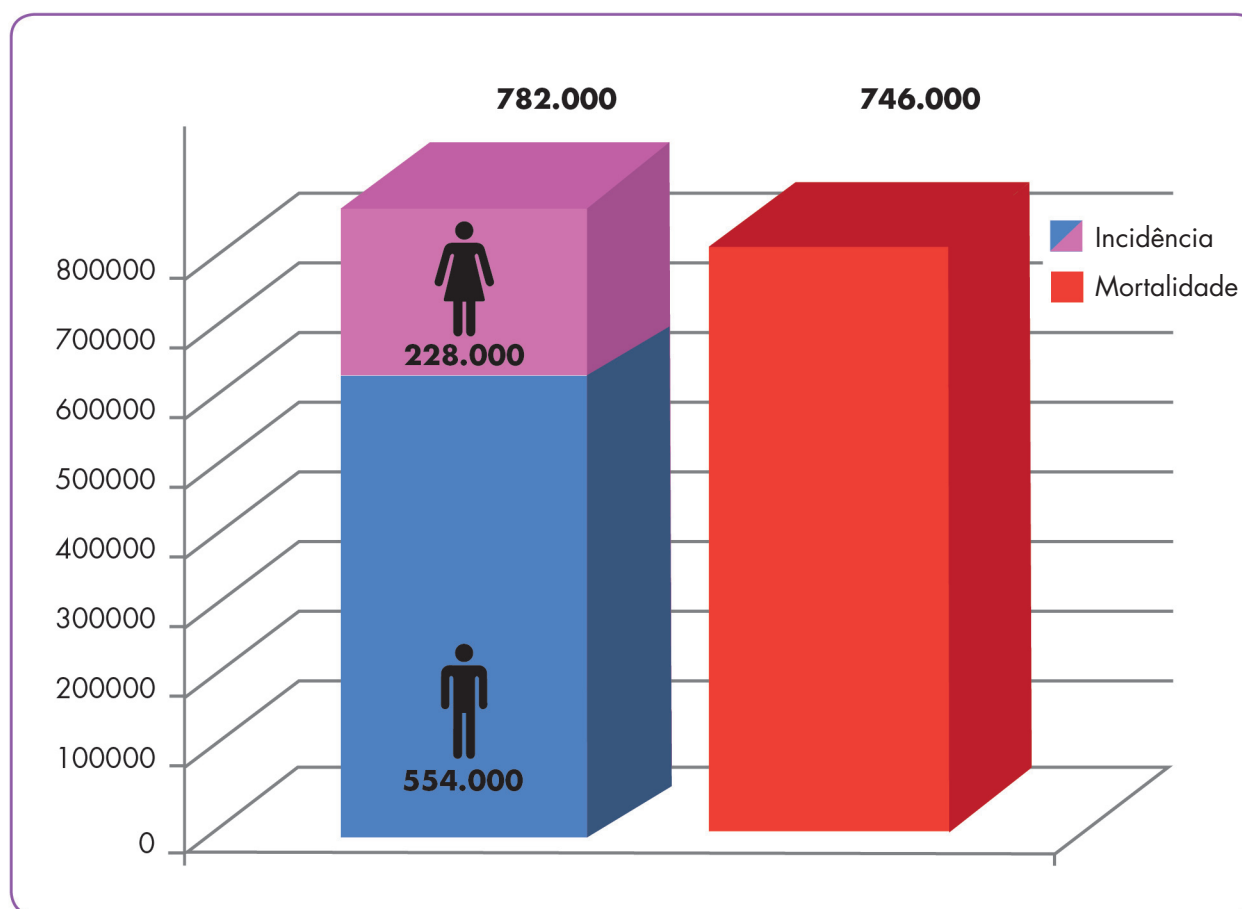


Gráfico 1: adaptado de Globocan 2012

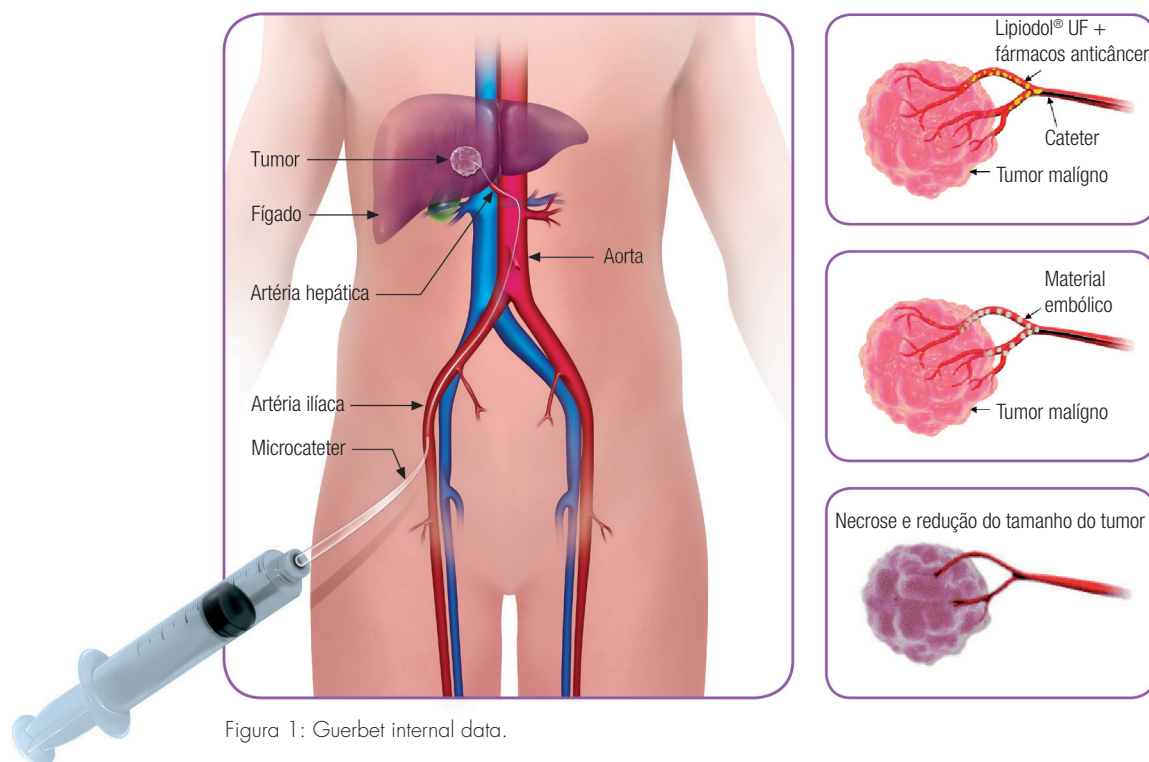
CÂNCER PRIMÁRIO DE FÍGADO – UMA DOENÇA FATAL

Indicação do Lipiodol® UF no Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Visualização, localização e vetorização durante quimioembolização transarterial (TACE) de carcinoma hepatocelular (CHC) no estágio intermediário em adultos

- Etiologia do CHC
 - Hepatite B e C
 - Abuso prolongado de álcool
 - Esteato-hepatite não alcoólica (NASH*)
- Quimioembolização transarterial convencional (cTACE)
 - cTACE = Lipiodol® UF TACE
 - Injeção intratumoral de Lipiodol® UF + agente anticâncer
 - Embolização complementar com esponja ou partículas de gelatina

* NASH - Nonalcoholic Steatohepatitis



LIPIODOL® UF – INDICADO PARA COMBATER O CHC

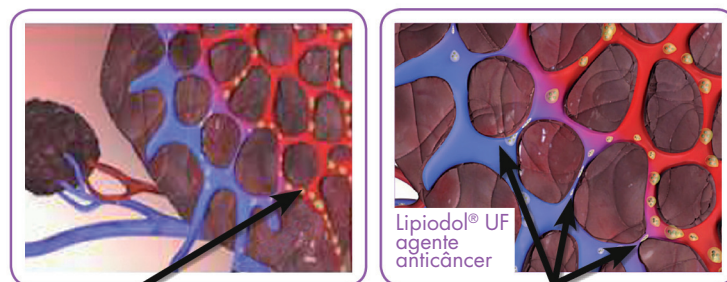
Mecanismos de ação do Lipiodol® UF

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco são deformáveis e de tamanho heterogêneo⁽³⁻⁴⁾



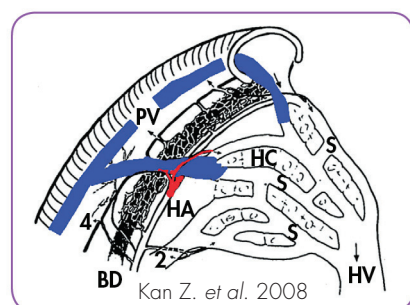
- Imagem microscópica
- Gotículas de Lipiodol® UF + doxorubicina
- Figura 2: fonte grupo Guerbet
- Extraído de vídeo-microscopia *in vivo* de vasos cremastéricos de rato perfundidos com Lipiodol® UF
- Figura 3: cortesia do Prof. Th. de Baère

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco permitem a liberação proximal e distal do fármaco anticâncer⁽³⁾



Lipiodol® UF + agente anticâncer
Figura 4 e 5: adaptado de De Baère 1995

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco realizam uma dupla embolização transitória (vasos arteriais e portais)⁽⁵⁾



PV: Vênula Portal
HA: Arteriola hepática
BD: Ducto biliar
HV: Vênula hepática
HC: Hepatócitos

Figura 6: adaptado de Kan 1993

DEFORMABILIDADE E DIVERSIDADE DE TAMANHO DAS GOTÍCULAS DE LIPIODOL® UF -FÁRMACO PARA LIBERAÇÃO IDEAL DO FÁRMACO E DUPLA EMBOLIZAÇÃO

Dupla perfusão arterial e venosa para TACE eficiente⁽⁶⁾

Evidência radiológica de dupla vascularização do CHC

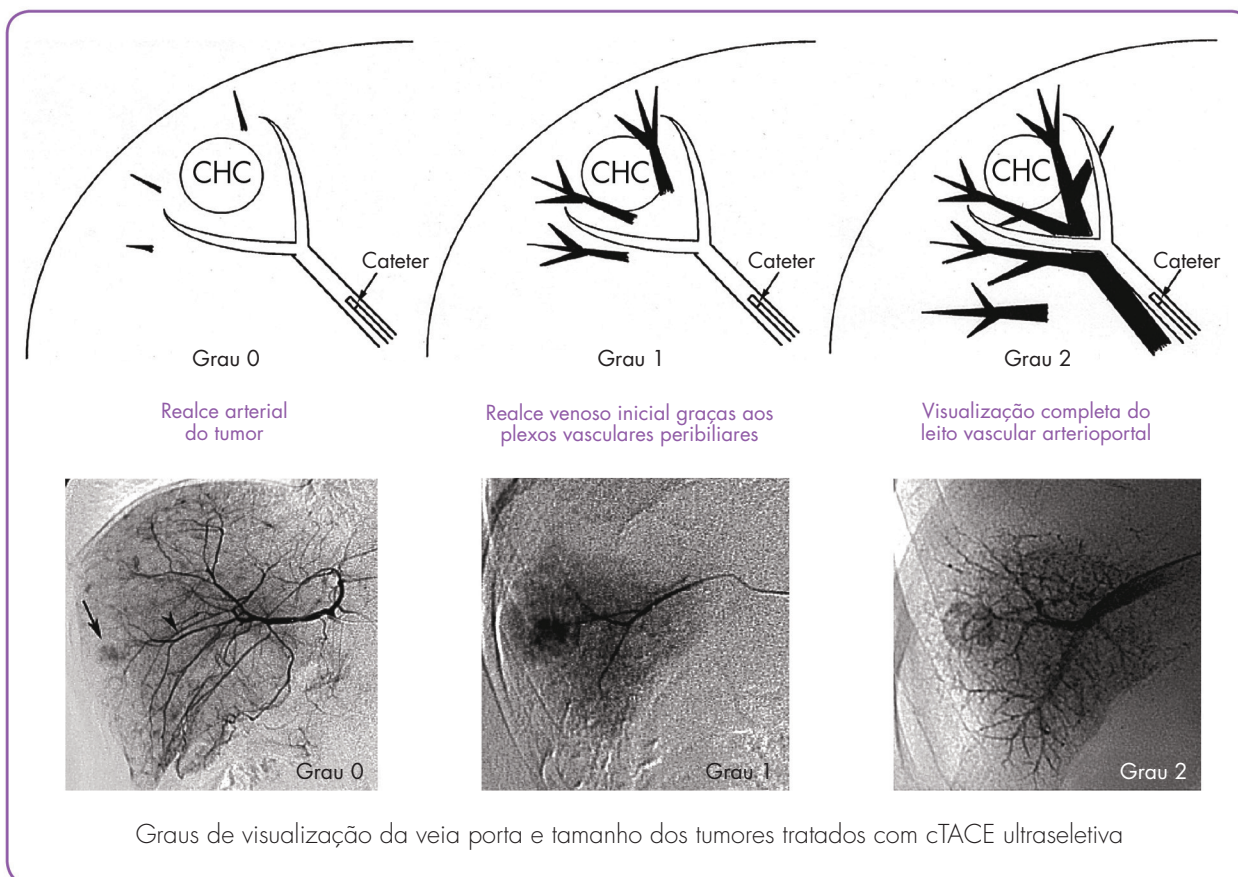


Figura 7: adaptado de Miyayama 2007

OS PLEXOS PERIBILIARES PERMITEM QUE AS GOTÍCULAS DE LIPIODOL® UF -FÁRMACO PASSEM DA ARTÉRIA HEPÁTICA PARA A VEIA PORTA

Principais estudos clínicos

(8) **Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial**
THE LANCET • Vol 359 • May 18, 2002 • www.thelancet.com
 Josep M. Llovet, María Isabel Real, Xavier Montaña, Ramon Planas, Susana Coll, John Aponte, Carmen Ayuso, Margarita Sala, Jordi Muchart, Ricard Solà, Joan Rodés, Jordi Bruix, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group*

(7) **Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma**
HEPATOLOGY 2002;35:1164-1171
 Chung-Mau Lo, Henry Ngan, Wai-Kuen Tso, Chi-Leung Liu, Chi-Ming Lam, Ronnie Tung-Ping Poon, Sheung-Tai Fan, and John Wong

(16) **High-dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization For Patients with Large Hepatocellular Carcinoma**
World J Gastroenterol 2002;8(1):74-76
 World Journal of Gastroenterology
 Copyright © 2002 by The WJG Press ISSN 1007-9327
 • LIVER CANCER •
 Min-Shan Chen, Jin-Qing Li, Ya-Qi Zhang, Li-Xia Lu, Wei-Zheng Zhang, Yun-Fei Yuan, Yong-Ping Guo, Xiao-Jun Lin, Guo-Hui Li

(21) **A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma**
MABED M., ESMAEEL M., EL-KHODARY T., AWAD M. & AMER T. (2003) European Journal of Cancer Care 18, 492-499

(17) **Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-Blind, Randomized Trial**
J Natl Cancer Inst 2003;105:59-68
 Ming Shi, Gong Lu, Wan-Qiang Fang, Rong-Ping Guo, Min-Shan Chen, Yong Li, Jun Luo, Li Xu, Ru-Hai Zou, Xiao-Jun Lin, Ya-Qi Zhang

(22) **Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival**
Josep M. Llovet and Jordi Bruix for the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group
 (HEPATOLOGY 2003;37:429-442.)

5 PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS E 1 META-ANÁLISE



Eficácia

Llovet J. M. *et al.* The Lancet (2002)⁽⁸⁾

Estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado.

112 pacientes com CHC irressecável (classe Child-Pugh A ou B)

- Grupo de embolização arterial (TAE sem agente citotóxico): 37 pacientes
- Grupo de quimioembolização (cTACE com Lipiodol® UF + doxorubicina): 40 pacientes
- Grupo controle (tratamento conservador): 35 pacientes.

Desfecho primário = sobrevida, desfecho secundário = resposta ao tratamento.

Objetivo:

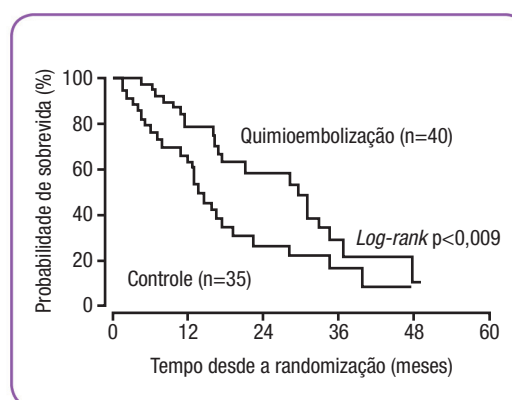
«... avaliar o benefício de sobrevida da embolização arterial regularmente repetida (esponja de gelatina) ou quimioembolização (esponja de gelatina mais doxorubicina) em comparação com o tratamento conservador.»

Resultados:

«...a quimioembolização com gelfoam e doxorubicina melhora a sobrevida em candidatos selecionados com carcinoma hepatocelular irressecável.»

	TAE	cTACE	Controle
Sobrevida de 1 ano (%)	75	82	63
Sobrevida de 2 anos (%)	50	63	27
Sobrevida de 3 anos (%)	29	29	17
Sobrevida média (meses)	25,3	28,7	17,9
		p = 0,009	
Óbitos	67% 25/37	52% 21/40	71% 25/35

Tabela 1: adaptado de Llovet 2002



A cTACE MELHOROU A SOBREVIDA DOS PACIENTES COM CHC IRRESSECÁVEL⁽⁸⁾

Eficácia

Lo C.M. et al. Hepatology (2002)⁽⁷⁾

Estudo clínico de centro único, aberto, randomizado, controlado

79 pacientes asiáticos com CHC irressecável (estádio Okuda I/II)

- Grupo de quimioembolização (cTACE com cisplatina + Lipiodol® UF repetida a cada 2 - 3 meses): 40 pacientes
- Grupo controle (tratamento sintomático): 39 pacientes

Desfecho primário = sobrevida, desfechos secundários = resposta ao tumor, tolerância, função hepática

Objetivo:

«... avaliou a eficácia da quimioembolização transarterial com Lipiodol® UF (Lipiodol® Ultrafluide, Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, França) em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável. »

Resultados:

«... a quimioembolização transarterial com Lipiodol® UF [...] prolonga a sobrevida de um grupo selecionado de pacientes asiáticos com carcinoma hepatocelular irressecável e é uma opção eficaz de tratamento paliativo. »

Probabilidade de sobrevida	cTACE (%)	Controle (%)
1 ano	57	32
2 anos	31	11
3 anos	26	3

Tabela 2: adaptado de Lo 2002

Probabilidade muito maior de sobrevida com cTACE do que no grupo controle.

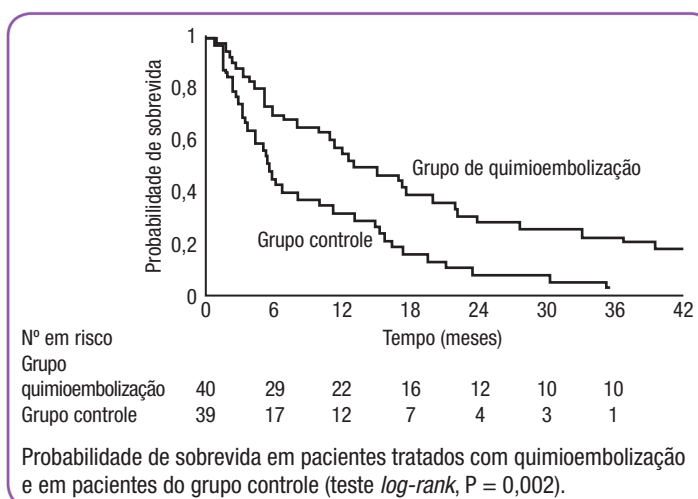


Gráfico 3: adaptado de Lo 2002

A cTACE MELHOROU A SOBREVIDA DE PACIENTES ASIÁTICOS COM CHC IRRESSECÁVEL

Sistema de estadiamento e estratégia de tratamento do BCLC⁽²⁾

BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer (grupo espanhol especializado em câncer de fígado)

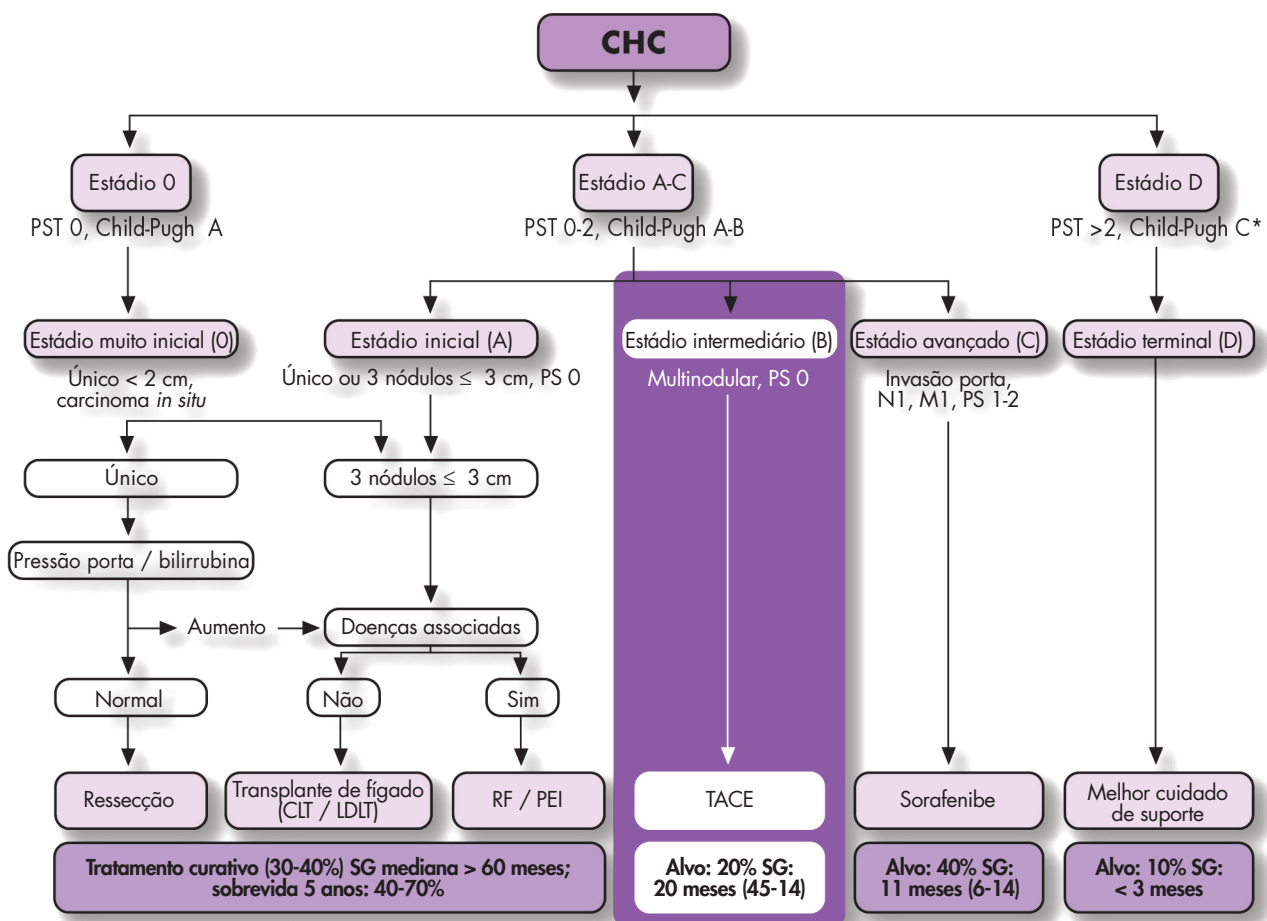


Figura 8: adaptado de EASL-EORTC 2012

TACE: "PADRÃO DE TRATAMENTOS" PARA PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Diretrizes clínicas para o tratamento do CHC ⁽²⁾

Recomendações de quimioembolização e terapias transcateter ⁽¹⁾

« A quimioembolização (Lipiodol[®] UF) é **recomendada** para pacientes com tumores assintomáticos multinodulares em estágio BCLC B sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática (**evidência 1iiA; recomendação 1A**). »

« O uso de microesferas carreadoras ("drug-eluting beads") mostrou taxas de resposta semelhantes às de partículas gelfoam-Lipiodol[®] UF associadas com menos eventos adversos sistêmicos (**evidência 1D; recomendação 2B**). »

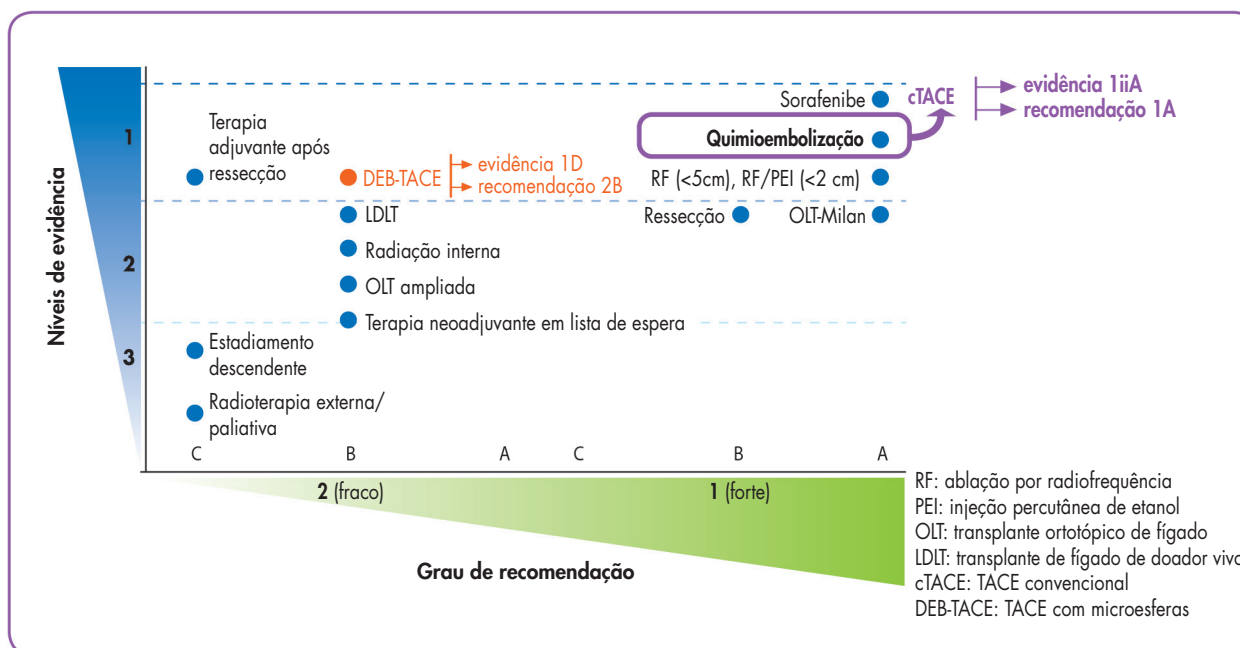


Figura 9: adaptado de Globocan 2012

A cTACE É ALTAMENTE RECOMENDADA PARA PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Nível de evidência ⁽²⁾

Força de evidência de acordo com o desenho do estudo	
↑ Força do nível de evidência	Nível 1: Estudos clínicos controlados e randomizados ou meta-análises de estudos randomizados
	(i) duplo-cego
	(ii) Liberação de tratamento em caráter aberto
	Nível 2: Estudos clínicos controlados não randomizados
	Nível 3: Séries de casos
	(i) Séries consecutivas, baseadas em população
	(ii) Casos consecutivos (não baseados em população)
	(iii) Casos não consecutivos
Força de evidência de acordo com os desfechos	
↑ Força do nível de evidência	A. Mortalidade total (ou sobrevida global de um tempo definido)
	B. Mortalidade por causa específica (ou mortalidade por causa específica em um tempo definido)
	C. Qualidade de vida cuidadosamente avaliada
	D. Substitutos indiretos
	(i) Sobrevida livre de eventos
	(ii) Sobrevida livre de doenças
	(iii) Sobrevida livre de progressão
	(iv) Taxa de resposta tumoral

Evidência de Lipiodol® UF 1iiA

Tabela 3: adaptado de EASL-EORTC 2012

ALTO NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL

Grau de recomendação ⁽²⁾

Grau de evidência ⁽¹⁾	Observações	Símbolo
Alta qualidade	Muito improvável que pesquisa adicional altere nossa confiança na estimativa de efeito	A
Qualidade moderada	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e pode mudar a estimativa	B
Qualidade baixa ou muito baixa	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e é provável que mude a estimativa. Qualquer estimativa de efeito é incerta.	C
Grau de recomendação	Observações	Símbolo
Alta recomendação justificada	Fatores que influenciam a força da recomendação incluíram a quantidade da evidência, importantes resultados presumidos do paciente e custo	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e nos valores ou mais incerteza: mais provável se justificar uma recomendação fraca. A recomendação é feita com menos certeza: custo ou consumo de recurso mais alto.	2

Recomendação 1A de Lipiodol® UF

Tabela 4: adaptado de EASL-EORTC 2012

ALTO GRAU DE RECOMENDAÇÃO COM BASE EM EVIDÊNCIAS DE ALTA QUALIDADE

Endosso da cTACE por diretrizes internacionais da prática clínica

Diretrizes americanas⁽⁹⁾

« A TACE é recomendada como terapia não curativa de primeira linha para pacientes com CHC grande/multifocal não cirúrgico que não apresenta invasão vascular ou propagação extra-hepática (nível I). »

« A quimioterapia deve ser injetada antes da obstrução arterial. É habitual se suspender a quimioterapia em Lipiodol® UF, um meio de contraste oleoso usado para estudos linfográficos. O Lipiodol® UF é seletivamente retido dentro do tumor e isto amplia a exposição das células neoplásicas à quimioterapia... »

Diretrizes chinesas⁽¹⁰⁾

« O cateterismo superseletivo, sempre que possível, é preferido em combinação com agentes adequados de embolização. Uma mistura de emulsão de Lipiodol® UF e agentes quimioterápicos comumente é usada para esta terapia. A dose de óleo iodado deve depender do tamanho, suprimento de sangue e tumoração das artérias de alimentação do tumor. »

Diretrizes japonesas⁽¹¹⁾

« Recomenda-se a quimioembolização arterial percutânea/TAE como tratamento para o carcinoma hepatocelular com danos hepáticos de estádios A e B (inoperável e não candidato à terapia de ablação local)... (grau A). »

« O Lipiodol® UF-TACE, considerando-se a reserva funcional hepática e a área de tecidos hepáticos não cancerosos a ser quimioembolizada, é recomendado para a atual TACE (grau B). [...] »

A cTACE É MUNDIALMENTE ENDOSSADA POR DIRETRIZES INTERNACIONAIS

Dados de sobrevida global ^(2,12)

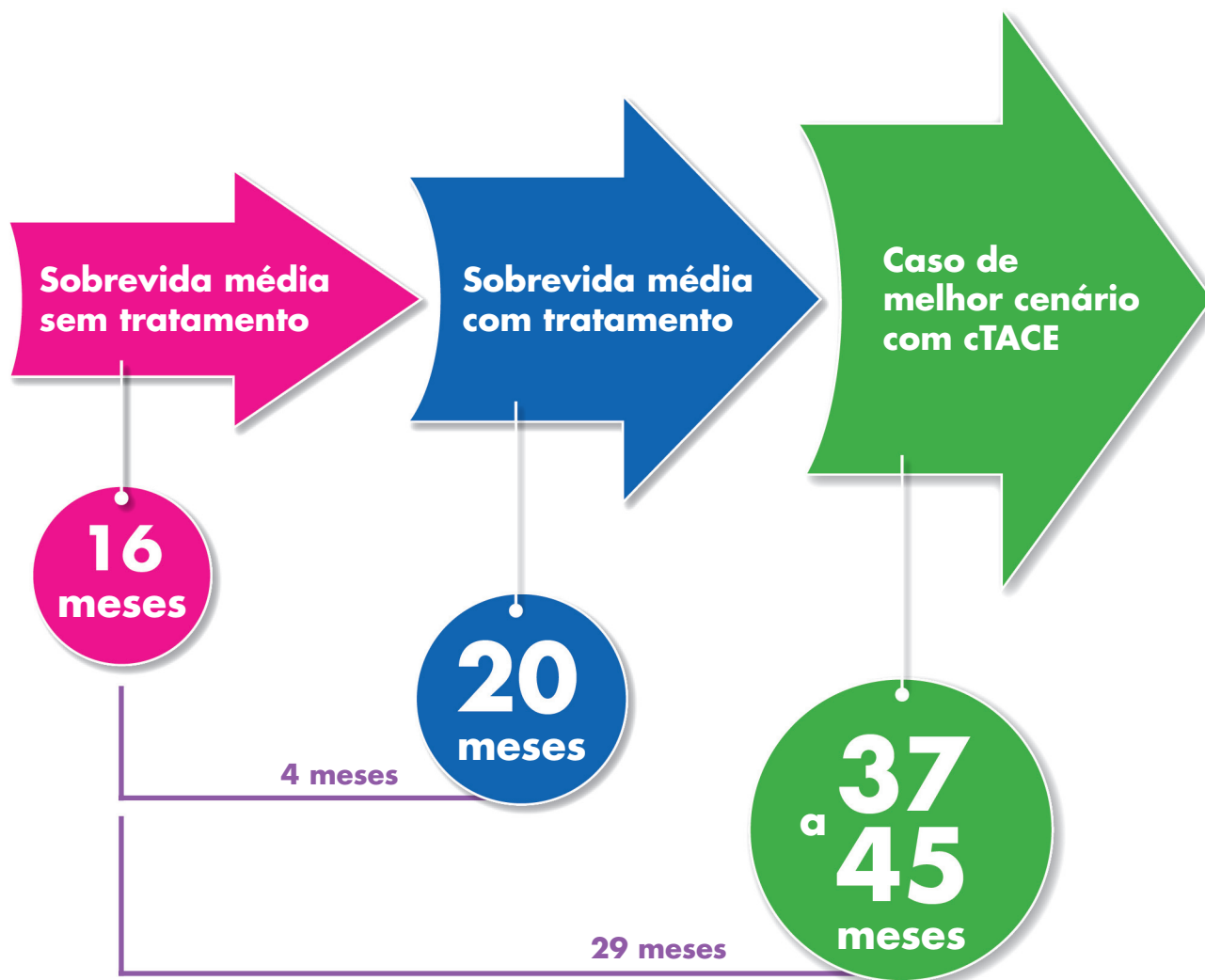


Figura 10: adaptado de Ikeda 2013

MELHORA SIGNIFICATIVA DA SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Dados de segurança⁽¹³⁾

Estudo clínico retrospectivo, de centro único

Pacientes com CHC (n=198) tratados por TACE

Desfechos: lesões hepáticas/biliares avaliadas por TC/RMN

Objetivo:

«... este estudo descreve e compara lesões hepáticas/biliares encontradas com TACE em tumores desenvolvidos em fígados cirróticos (carcinoma hepatocelular (CHC) [...] »

n(%)	Grupo CHC (n=198)	
	cTACE (n=142)	DEB-TACE (n=56)
Ducto biliar dilatado (n=13)	3 (2,1)	10 (17,9)
Estreitamento de veia porta (n=6)	2 (1,4)	4 (7,1)
Trombose da veia porta (n=7)	2 (1,4)	5 (8,9)
Biloma/infarto do fígado (n=1)	1 (0,7)	0
Sessão com pelo menos uma lesão hepática/biliar (n=23)	6 (4,2)	17 (30,4)

Tabela 5: adaptado de Guiu 2012

Resultados:

«... Pelo menos uma lesão hepática/biliar foi observada após 30,4-35,7% das sessões de DEB-TACE, enquanto que ela ocorreu após 4,2-7,2% de Lipiodol® UF-TACE ($p < 0,001$). Sugerimos cautela ao se usar DEB-TACE no fígado não cirrótico. »

INCIDÊNCIA MAIS BAIXA DE LESÕES HEPÁTICAS/BILIARES APÓS cTACE VS. DEB-TACE

Preparação da emulsão Lipiodol® UF-fármaco



Prepare uma seringa contendo Lipiodol® UF e uma seringa contendo o agente anticâncer



Conecte as duas seringas a uma torneira de três vias



Faça 15 a 20 movimentos para frente e para trás entre as duas seringas para obter uma mistura homogênea



Obtenha uma mistura de Lipiodol® UF + agente anticâncer

Imagem 1: arquivo Guerbet.

Exemplo de preparação de doxorubicina de acordo com as práticas clínicas.

A emulsão deve ser preparada extemporaneamente e usada imediatamente após o preparo (dentro de 3 horas).

Recomendação para a preparação da emulsão

- O fármaco anticâncer deve ser empurrado primeiro para a seringa contendo Lipiodol® UF⁽¹⁴⁾
- O volume de fármaco anticâncer deve ser menor que o volume de Lipiodol® UF, idealmente um volume do fármaco para dois volumes de Lipiodol® UF⁽¹⁵⁾
- Misture vigorosamente o fármaco anticâncer e o Lipiodol® UF através de uma torneira de 3 vias⁽¹⁴⁾

Fármacos anticâncer associados com Lipiodol® UF

Vários fármacos anticâncer podem ser associados com Lipiodol® UF

Cisplatina ⁽⁷⁾

Doxorrubicina ⁽⁸⁾

Epirrubicina ⁽¹⁶⁾

Mitomicina ⁽¹⁷⁾

As instruções e precauções para uso quanto ao fármaco anticâncer devem ser rigorosamente obedecidas de acordo com a bula.

Lipiodol® UF

CARACTERÍSTICAS	BENEFÍCIOS
Visualizador e localizador de tumor	<ul style="list-style-type: none">- Visualização e localização imediata de tumor para orientação de procedimento em tempo real ⁽¹⁶⁾- Confirmação visual completa do tumor de acordo com o procedimento para prognóstico do paciente ⁽²⁰⁾
Vetorizador de fármaco quimioterápico	<ul style="list-style-type: none">- Liberação proximal e distal do fármaco graças à deformabilidade e diversidade de tamanho das gotículas ⁽³⁾- Aumento da Sobrevida global do paciente até 45 meses ⁽²⁻¹²⁾- Endossado por diretrizes internacionais como Padrão de cuidados ⁽²⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾
Duplo embolizante transitório	<ul style="list-style-type: none">- Necrose de nódulo índice e dos secundários graças à embolização arterioportal dupla ⁽¹⁹⁾- Oclusão transitória autorizando repetição de tratamento ⁽¹⁸⁾

Bibliografia

- (1) Globocan 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide 2012.
- (2) Europe: EASL-EORTC / Clinical Practice Guidelines / Journal of Hepatology 2012 vol. 56; 908–943.
- (3) De Baere t. et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study, Radiology, 1995; 194: 165-170.
- (4) Kan Z. et al. Liver anatomy: microcirculation of the liver, Sem. Intervent. Radiology 2008; 25: 77-85.
- (5) Kan Z. et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization : experimental study in several animal species, Radiology 1993; 186: 861-866.
- (6) Miyayama S. et al. Ultraslective Transcatheter Arterial Chemoembolization with a 2-F Tip Microcatheter for Small Hepatocellular Carcinomas: Relationship Between Local Tumor Recurrence and Visualization of the Portal Vein with Iodized Oil J Vasc Interv Radiol 2007; 18:365–376
- (7) Lo C.M. et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma, Hepatology 2002; 5, 1164-1171.
- (8) Llovet J.M. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial, The Lancet 2002; 359 : 1734-1739.
- (9) US Guidelines: Bruix J. AASLD Practice Guidelines; American Association for Study of the Liver Diseases; Hepatology 2011; Vol. 53, No. 3.
- (10) Chinese guidelines 2011 edition, Chin. Clin. Oncol. 2012; 1:10.
- (11) Japanese Guidelines: Hepatology Research 2010; 40 (Suppl. 1): 96–112.
- (12) Ikeda M. et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : an Asian cooperative study between Japan and Korea 2013; J. Vasc. Interv. Radiol.; 24: 490-500.
- (13) Guiu B. et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. Drug-eluting beads, J. of Hepatol. 2012; 56: 609-617.
- (14) De Baere T. et al. Quantification of Tumor Uptake of Iodized Oils and Emulsion of Iodized Oils: Experimental Study Radiology 1996; 201: 731-735.
- (15) Nakamura H. et al. Transcatheter Oily Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Radiology 1989; 170: 783-786.
- (16) Chen M. et al. High Dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients with Large Hepatocellular Carcinoma World. gastroenterol. 2002; 8: 74-78.
- (17) Shi M. et al. High Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-blind, Randomized Trial 2012; 105: 59-68.
- (18) Georgiades C. et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Does it predict of subsequent treatment, Radiology 2012 October; 265(1): 115-123.
- (19) Terayama N. et al. Accumulation of Iodized Oil Within the Non-Neoplastic Liver Adjacent to Hepatocellular Carcinoma via the Drainage Routes of the Tumor After Transcatheter Arterial Embolization CVIR 2001; 24:383-387
- (20) Takayasu K. et al. Comparison of CT Findings with Resected Specimens After Chemoembolization with Iodized Oil for Hepatocellular Carcinoma AJR 2000;175:699–704
- (21) Mabed M, Esmaeel M, El-Khodary T, et al. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Sep;18(5):492-9.
- (22) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003 Feb;37(2):429-42. Review.



LIPIODOL® UF. COMPOSIÇÃO: Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de semente de papoula iodado, 10 mL, correspondente a um teor de iodo de 480 mg/mL. **INDICAÇÕES:** Em uso diagnóstico para exames de linfografia e como indicações complementares sialografia e fistulografia. Em radiologia intervencionista para visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário em adultos, em associação com agente antineoplásico. **CONTRA-INDICAÇÃO:** Em uso diagnóstico, é contra-indicado quando há hipersensibilidade ao Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado). Hipertireoidismo comprovado. Lesões traumáticas, hemorragias ou sangramentos recentes (risco de extravasamento ou de embolia). Broncografia. Em radiologia intervencionista, é contra-indicado em quimioembolização transarterial (exceto em tecido hepático); Administração nas áreas do fígado com dutos biliares dilatados a menos que a drenagem tenha sido feita; A quimioembolização não é indicada em pacientes com invasão macroscópica e/ou tumor extra-hepático disseminado, e em pacientes com trombose de veia portal. Este medicamento é contraindicado para o uso em lactantes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacológicas: metformina. Associações que exigem cautela: betabloqueadores, substâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina, pois estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares. Diuréticos devido ao risco de desidratação; interleucina II, por risco de intensificação das reações aos meios de contraste. **REAÇÕES ADVERSAS:** A maioria das reações adversas são dose-dependentes, e consequentemente, a posologia deve ser a menor possível. Em linfografia, pode-se observar uma elevação da temperatura seguida de febre entre 38 e 39°C nas 24 horas seguintes ao exame. A utilização de Lipiodol® UF causa uma reação de corpo estranho com formação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho e aparição de sinusite, plasmocitoses e subsequente reorganização do tecido conjuntivo dos gânglios linfáticos. Reações de hipersensibilidade são possíveis. Em quimioembolização transarterial seletiva, a maioria das reações adversas não são causadas pelo Lipiodol® UF por si só, mas devido ao medicamento oncológico e a embolização. As reações adversas mais frequentes desse procedimento são as síndromes pós embolização (febre, dor abdominal, náusea, vômito) e alterações transitórias nos testes de função hepática. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** Lipiodol® UF não deve ser administrado por via intravenosa, intra-arterial (exceto para cateterismo seletivo da artéria hepática em carcinoma hepatocelular) ou intratecal. Há risco de hipersensibilidade independente da dose a ser administrada. Deve-se identificar pacientes de risco, ou seja, pacientes desidratados e aqueles com insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), antecedentes de falência renal após a administração de meios de contrastes iodado, crianças com idade inferior a 1 ano e pacientes idosos ateromatossos. Hidratar o paciente antes e depois da realização do exame. Evitar medicação nefrotóxica concomitante. Respeitar um intervalo mínimo de 48 horas entre dois exames radiológicos. O intervalo de tempo entre cada quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular não deve ser inferior a 30 dias à pacientes com disfunção hepática grave. **POSOLOGIA:** Para linfografia: Deve ser administrado por injeção lenta ou cateterismo mediante uma seringa de vidro adequada e um cateter. A administração se efetua por cateterismo linfático. Pode ser precedida de injeção de um corante para localizar os vasos linfáticos. A dose usual é de 5-7 ml por injeção intralinfática para opacificação de um membro (a dose deve ser adaptada para a altura do paciente), ou seja, 10 a 14 ml para linfografia bilateral dos pés. Em crianças de 1 a 2 anos, é suficiente uma dose de 1 mL por extremidade. O produto deve ser administrado com prudência em pacientes com mais de 65 anos que sofram de doenças básicas do sistema cardiovascular, respiratório ou nervoso. Para diagnóstico de lesões hepáticas: Deve ser administrado estritamente por via intra-arterial hepática seletiva. A dose usual varia dependendo do tamanho da lesão, variando de 2 a 10 mL por paciente. Em radiologia intervencionista: A administração é por cateterismo intra-arterial seletivo da artéria hepática. A dose de Lipiodol® UF depende da extensão da lesão, mas não deve exceder o total de 15 mL em adultos. Lipiodol® UF pode ser misturado com medicamentos oncológicos como a cisplatina, doxorubicina, epirubicina e mitocina. M.S.: 1.4980.0012 - Farmacêutico responsável: Fabio Bussinger - CRF-RJ 9.277. Referência: Bula_Lipiodol_22008-10.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.
USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Guerbet |

www.guerbet.com

PT 16 048 JUNHO/2017



LIPIODOL® UF

Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de papoula iodado



Preparação da mistura de Lipiodol® UF com medicamento anticancerígeno usando **VECTORIO®**



Prepare as duas seringas de mistura

- ▶ 1 com Lipiodol® UF
- ▶ 1 com medicamento anticancerígeno

Imagem 1: Arquivo Guerbet



Conecte as duas seringas à torneira de 3 vias



Realize 20 movimentos para frente e para trás para obter uma mistura homogênea



A mistura de Lipiodol® UF + medicamento anticancerígeno está pronta para a injeção

- ① Possibilidade de repetição da mistura dentro do sistema fechado.

A mistura deve ser preparada extemporaneamente e deve ser utilizada imediatamente após o preparo (dentro de 3 horas)



Recomendação de **preparação da mistura**

- O medicamento anticancerígeno deve ser primeiro empurrado para a seringa contendo Lipiodol® UF¹
- O volume de medicamento anticancerígeno deve ser menor do que o volume de Lipiodol® UF, o ideal é 1 volume de medicamento anticancerígeno para 2 volumes de Lipiodol® UF²
- A mistura vigorosa de Lipiodol® UF e o medicamento anticancerígeno deve ser feita através da torneira¹



Lipiodol® UF pode estar associado à vários medicamentos antineoplásicos

Vários medicamentos antineoplásicos podem ser associados ao Lipiodol® UF

Cisplatina³

Doxorubicina⁴

Epirubicina⁵

Mitomicina⁶

As instruções e precauções para uso quanto ao fármaco anticâncer devem ser rigorosamente obedecidas de acordo com a bula.



A mistura deve ser realizada com VECTORIO®*

* A Guerbet recomenda o uso de Vectorio® para preparar a mistura da injeção de Lipiodol® UF com o medicamento anticancerígeno.

1) De Baere T. et al. Quantification of Tumor Uptake of Iodized Oils and Emulsion of Iodized Oils: Experimental Study Radiology 1996; 201:731-735.

2) Nakamura H. et al. Transcatheter Oily Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Radiology 1989; 170:783-786.

3) Lo C.M. et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular carcinoma: Hepatology 2002; 5:1164-1171

4) Llovet J.M. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial, The Lancet 2002; 359:1734-1739.

5) Chen M. et al. High Dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients with Large Hepatocellular Carcinoma World. Gastroenterol. 2002; 8:74-78.

6) Shi M. et al. High Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-blind, Randomized Trial 2012; 105:59-68.

VECTORIO®

SISTEMA DE MISTURA & INJEÇÃO PARA cTACE

Vectorio® segurança e eficácia para melhorar a mistura do fármaco em cTACE



RESISTENTE | FÁCIL MANUSEIO | EXATIDÃO

Guerbet



Contrast for Life

LIPIODOL® UF. INDICAÇÕES: - Em uso diagnóstico para exames de linfografia e como indicações complementares sialografia e fistulografia. - Em radiologia intervencionista para visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário em adultos, em associação com agente antineoplásico. **CONTRA-INDICAÇÃO:** - Em uso diagnóstico, é contra-indicado quando há hipersensibilidade ao Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado). Hipertireoidismo comprovado. Lesões traumáticas, hemorragias ou sangramentos recentes (risco de extravasamento ou de embolia). Broncografia. - Em radiologia intervencionista, é contra-indicado em quimioembolização transarterial (exceto em tecido hepático); Administração nas áreas do fígado com dutos biliares dilatados a menos que a drenagem tenha sido feita; A quimioembolização não é indicada em pacientes com invasão macroscópica e/ou tumor extra-hepático disseminado, e em pacientes com trombose de veia portal. Este medicamento é contraindicado para o uso em lactantes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacológicas: metformina. Associações que exigem cautela: betabloqueadores, substâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina, pois estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares. Diuréticos devido ao risco de desidratação; interleucina II, por risco de intensificação das reações aos meios de contraste. **REAÇÕES ADVERSAS:** A maioria das reações adversas são dose-dependentes, e consequentemente, a posologia deve ser a menor possível. - Em Linfografia, pode-se observar uma elevação da temperatura seguida de febre entre 38 e 39°C nas 24 horas seguintes ao exame. A utilização de Lipiodol® UF causa uma reação de corpo estranho com formação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho e aparição de sinusite, plasmocitoses e subsequente reorganização do tecido conjuntivo dos gânglios linfáticos. Reações de hipersensibilidade são possíveis. - Em quimioembolização transarterial seletiva, a maioria das reações adversas não são causadas pelo Lipiodol® UF por si só, mas devido ao medicamento oncológico e a embolização. As reações adversas mais frequentes desse procedimento são as síndromes pós embolização (febre, dor abdominal, náusea, vômito) e alterações transitórias nos testes de função hepática. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** Lipiodol® UF não deve ser administrado por via intravenosa, intra-arterial (exceto para cateterismo seletivo da artéria hepática em carcinoma hepatocelular) ou intratecal. Há risco de hipersensibilidade independente da dose a ser administrada. Deve-se identificar pacientes de risco, ou seja, pacientes desidratados e aqueles com insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), antecedentes de falência renal após a administração de meios de contrastes iodado, crianças com idade inferior a 1 ano e pacientes idosos ateroscleróticos. Hidratar o paciente antes e depois da realização do exame. Evitar medicação nefrotóxica concomitante. Respeitar um intervalo mínimo de 48 horas entre dois exames radiológicos. O intervalo de tempo entre cada quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular não deve ser inferior a 30 dias à pacientes com disfunção hepática grave. **POSOLOGIA:** - Para Linfografia: Deve ser administrado por injeção lenta ou cateterismo mediante uma seringa de vidro adequada ou outros dispositivos de administração que demonstrem compatibilidade com Lipiodol® UF. A administração se efetua por cateterismo linfático. Pode ser precedida de injeção de um corante para localizar os vasos linfáticos. A dose usual é de 5-7 ml por injeção intralinfática para opacificação de um membro (a dose deve ser adaptada para a altura do paciente), ou seja, 10 a 14 ml para linfografia bilateral dos pés. Em crianças de 1 a 2 anos, é suficiente uma dose de 1 ml por extremidade. O produto deve ser administrado com prudência em pacientes com mais de 65 anos que sofram de doenças básicas do sistema cardiovascular, respiratório ou nervoso. - Para Diagnóstico de lesões hepáticas: Deve ser administrado estritamente por via intra-arterial hepática seletiva. A dose usual varia dependendo do tamanho da lesão, variando de 2 a 10 ml por paciente. - Em radiologia intervencionista: A administração é por cateterismo intra-arterial seletivo da artéria hepática. A dose de Lipiodol® UF depende da extensão da lesão, mas não deve exceder o total de 15 ml em adultos. Lipiodol® UF pode ser misturado com medicamentos oncológicos como a cisplatina, doxorubicina, epirubicina e mitomicina. M.S.: 1.4980.0012 - Farmacêutico responsável: M. Dolores Dopazo R.P. - CRF-RJ 9042.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO. USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.