

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lipiodol Ultra Fluid-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 10 ml enthält 10 ml Aethylester der jodierten Fettsäuren von Oleum Papaveris (entsprechend 4,8 g Jod).

Physikalische Eigenschaften:

Viskosität bei 20°C 34 – 70 mPa.s

Dichte bei 20°C 1,268 - 1,290 g/cm³

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, gelbliche, ölige Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

In der diagnostischen Radiologie

- Lymphographie (Darstellung der Lymphgefäße und Lymphknoten) bei Erwachsenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen

In der interventionellen Radiologie

- Visualisierung, Lokalisation und Vektorisierung während der trans-arteriellen Chemo-Embolisation von hepatozellulären Karzinomen im intermediären Stadium, bei Erwachsenen

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Lymphographie:

Dosierung

Nach subkutaner Gabe eines Lokalanästhetikums und eines Farbstoffes wird Lipiodol Ultra Fluid mit einer geeigneten Glasspritze und Kanüle oder anderen Instrumenten, deren Kompatibilität mit Lipiodol Ultra Fluid in klinischen Studien nachgewiesen wurde, langsam lymphatisch injiziert. Die für diese Instrumente geltenden Gebrauchsanweisungen sind dabei zu befolgen. Die Untersuchung erfolgt meist bilateral.

Auf Körpertemperatur erwärmtes Kontrastmittel wird von empfindlichen Patienten besser vertragen.

Lipiodol Ultra Fluid soll erst unmittelbar vor der Anwendung aufgezogen werden. In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Die für die Untersuchung notwendige Menge (1 bis 20 ml) hängt von deren Art ab. Für das Lymphogramm einer oberen Extremität ist z.B. ein Mittel von 5 bis 6 ml notwendig. Für eine untere Extremität etwa 10 ml.

Bereits ab Gesamtdosen über 14 ml können Mikroölembolisationen der Lunge auf einem Thorax-Röntgen nachgewiesen werden. Die maximale Gesamtdosis von 20 ml Kontrastmittel darf nicht überschritten werden.

Fällt die Speicherfunktion der iliakalen und paraaortalen Lymphknotengruppe aus (z.B. nach Bestrahlung oder Lymphadenektomie), so muss die Dosis halbiert werden.

Kinder und untergewichtige Patienten

Bei Kindern und untergewichtigen Patienten ist die Dosis ebenfalls entsprechend zu reduzieren. Beim Kleinkind von 1 – 2 Jahren reicht 1 ml pro Extremität aus.

Patienten mit Leber-/Niereninsuffizienz:

Für Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen bzw. Leber- oder Niereninsuffizienz ist keine spezielle Dosierung erforderlich.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren mit kardiovaskulären, respiratorischen oder neurologischen Störungen muss die Anwendung unter besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4.1).

Bei älteren Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz, bei denen eine Lymphographie geplant ist, wird entweder die Dosis angepasst oder die Untersuchung selbst abgesagt, da ein Teil des Produkts vorübergehend die Lungenkapillaren embolisiert.

Art der Anwendung

Zur intralymphatischen Anwendung.

Für die Darstellung der axillären Lymphknoten vom Handrücken aus genügen 3-6 ml Lipiodol Ultra Fluid.

Die Injektion von Lipiodol Ultra Fluid in ein peripheres Lymphgefäß ermöglicht die Darstellung des Lymphsystems bis zum Ductus thoracicus. Die direkt unter der Haut liegenden Lymphkollektoren werden durch eine subkutane Injektion mit 0.5-1ml Patentblau angefärbt. Die übliche Injektionsstelle dafür ist der Fußrücken beziehungsweise die Hand in der Höhe der ersten und dritten oder vierten Interdigitalfalte. Die angefärbten Lymphgefäße werden in Lokalanästhesie frei präpariert und mit einer Spezialkanüle punktiert. Lipiodol Ultra Fluid muss in Rückenlage des Patienten injiziert werden. Für die langsame Applikation ist ein automatischer Injektor notwendig. Die Infusionsgeschwindigkeit soll 0,1 ml pro Minute nicht überschreiten und muss der Transportkapazität des Lymphsystems angepasst sein. Bei Auftreten von Schmerzen ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren. Es ist wichtig, den Kontrastmitteleinstrom röntgenologisch zu überwachen, um Extravasate oder Fehlpunktionen rechtzeitig erkennen zu können. Die Infusion wird beendet, wenn der fünfte Lendenwirbelkörper erreicht ist. Aufnahmen nach Beendigung der Infusion (Füllungsphase: Lymphographie) und am folgenden Tag (Speicherphase: Lymphnodogramm) geben Aufschluss über morphologische Veränderungen an den dargestellten Lymphgefäßen und Lymphknoten.

Dauer der Anwendung:

Lipiodol Ultra Fluid wird im Allgemeinen einmalig im Rahmen einer Untersuchung angewendet.

Trans-arterielle Chemo-Embolisation von hepatozellulären Karzinomen

Die Verabreichung erfolgt über eine selektive intra-arterielle Katheterisierung der Leberarterie. Das Verfahren soll in einem typischen interventionellen radiologischen Setting mit der geeigneten Ausrüstung durchgeführt werden. Die Dosis von Lipiodol Ultra Fluid hängt vom Ausmaß der Läsion ab, soll aber für gewöhnlich eine Gesamtdosis von 15 ml bei Erwachsenen nicht überschreiten.

Lipiodol Ultra Fluid kann mit Arzneimitteln zur Krebsbehandlung wie Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin und Mitomycin gemischt werden.

Anweisungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung der Arzneimittel zur Krebsbehandlung sind strikt zu befolgen.

Art der Anwendung:

Zur selektiven arteriellen Anwendung.

Anweisungen zur Herstellung der Mischung von Lipiodol Ultra Fluid mit Arzneimitteln zur Krebsbehandlung:

- Bereite zwei Spritzen, die groß genug sind, um das volle Volumen der Mischung aufzunehmen, vor. Die erste Spritze enthält die Lösung mit dem Arzneimittel zur Krebsbehandlung, die zweite Spritze enthält Lipiodol Ultra Fluid.
- Verbinde die zwei Spritzen mit einem 3-Wege-Absperrhahn.
- Führe 15 bis 20 Drück- bzw. Aufziehbewegungen zwischen den zwei Spritzen durch, um eine homogene Mischung zu erhalten. Es wird empfohlen mit dem Drücken der Spritze mit dem Arzneimittel zur Krebsbehandlung zuerst zu beginnen.
- Die Mischung ist kurz vor der Anwendung zuzubereiten und ist unmittelbar nach der Zubereitung (innerhalb von 3 Stunden) zu verwenden. Wenn erforderlich kann die Mischung während des interventionellen radiologischen Verfahrens, wie zuvor beschrieben, rehomogenisiert werden.
- Wenn die geeignete Mischung fertig ist, verwende eine 1 bis 3 ml Spritze zur Injektion in den Mikro-Katheter.

Das Verfahren könnte alle 4 bis 8 Wochen gemäß dem Ansprechen des Tumors auf die Behandlung und dem Zustand des Patienten wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lipiodol Ultra Fluid bei der transarteriellen Chemo-Embolisation von Leberzellkarzinomen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren mit kardiovaskulären, respiratorischen oder neurologischen Störungen muss die Anwendung unter besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Begrenzung der injizierten Dosis verhindert auch eine ungewollte Lungenembolie, die im Zuge einer hepatischen Chemoembolisation auftreten kann.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Jod.
- Patienten mit traumatischen Verletzungen, Zustand nach Hämorrhagie oder Blutung (Risiko für Extravasate oder Embolie);
- manifeste Hyperthyreose;
- Bronchographie (die Bronchiolen und Alveoli würden sich rasch füllen)

Bei trans-arterieller Chemo-Embolisation:

- Die intraarterielle Verabreichung einer Mischung aus einem Chemotherapeutikum und Lipiodol Ultra Fluid zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms kann sowohl ischämische als auch toxische Wirkungen auf die Gallengänge haben. Daher ist die Behandlung in Leberbereichen mit erweiterten Gallengängen kontraindiziert, es sei denn, nach dem Eingriff kann eine Drainage durchgeführt werden.

Lipiodol Ultra Fluid darf nicht intravenös oder intrathekal verabreicht werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es besteht ein Risiko für Überempfindlichkeit, unabhängig von der verabreichten Dosis.

4.4.1 Warnhinweise

4.4.1.1. Lymphographie

Bei der Mehrzahl der Patienten tritt nach Lymphographie mit Lipiodol Ultra Fluid eine Lungenembolisierung auf, weil ein Teil des Kontrastmittels vorübergehend die Lungenkapillaren embolisiert. Eine solche Embolisierung ist selten klinisch nachweisbar, sie tritt gewöhnlich unmittelbar auf, kann jedoch auch einige Stunden bis Tage verzögert auftreten und ist im Allgemeinen vorübergehender Natur. Aus diesem Grund sollten bei Patienten mit gestörter Lungenfunktion, Herz-Kreislauf-Versagen oder vorbestehender Rechtsherzbelastung insbesondere bei älteren Patienten die Dosen angepasst oder die Untersuchung unterlassen werden. Es wird eine radiologische oder radioskopische Überwachung während der Injektion empfohlen. Das Eindringen in die Lunge kann minimiert werden, wenn die intralymphatische (nicht venöse) Injektion radiographisch bestätigt wird und das Verfahren beendet wird, wenn das Medium im Ductus thoracicus sichtbar wird oder wenn eine lymphatische Obstruktion bemerkt wird.

4.4.1.2. Überempfindlichkeit

Alle jodhaltigen Kontrastmittel können zu kleineren oder größeren Überempfindlichkeitsreaktionen führen, die lebensbedrohlich sein können. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind allergischer Natur (in schwerer Form werden sie als anaphylaktische Reaktionen bezeichnet) oder nicht allergischer Natur. Sie können sofort einsetzen (innerhalb von 60 Minuten) oder verzögert (erst bis zu 7 Tage später). Anaphylaktische Reaktionen sind Reaktionen vom Soforttyp und können tödlich sein. Sie sind dosisabhängig, können gleich bei der ersten Gabe des Produkts auftreten und sind häufig unvorhersehbar.

Das Risiko einer schweren Reaktion bedeutet, dass die Ausstattung für eine Reanimation in Notfällen griffbereit sein muss.

Bei Patienten, bei denen es bereits bei einer früheren Gabe von Lipiodol Ultra Fluid zu einer Reaktion kam oder die eine anamnestisch bekannte Jodüberempfindlichkeit haben, besteht ein erhöhtes Risiko einer weiteren Reaktion bei der erneuten Gabe des Kontrastmittels. Daher werden diese Patienten als Risikopatienten eingestuft.

Die Injektion von Lipiodol Ultra Fluid kann die Symptome eines bestehenden Asthmas verschärfen. Bei Patienten, deren Asthma durch die Behandlung entgleisen kann, ist die Entscheidung für den Einsatz von Lipiodol Ultra Fluid nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen.

4.4.1.3. Schilddrüse

Jodhaltige Kontrastmittel können wegen des Gehalts an freiem Jod die Schilddrüsenfunktion beeinflussen und bei prädisponierten Patienten eine Hyperthyreose hervorrufen. Besonders gefährdet sind Patienten mit latenter Hyperthyreose und Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie. Eine Jodvergiftung entsteht häufiger mit Lipiodol Ultra Fluid als mit wasserlöslichen organischen Jodderivaten.

Eine Lymphographie sättigt die Schilddrüse mehrere Monate mit Jod, und vor der radiologischen Untersuchung sollte die Schilddrüsenfunktion abgeklärt werden.

4.4.1.4. Trans-arterielle Chemo-Embolisation

Trans-arterielle Chemo-Embolisation wird bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh ≥ 8), fortgeschrittener Leberdysfunktion, makroskopischer Portalvenen-Invasion und/oder extrahepatischem Ausstreuen des Tumors nicht empfohlen.

Eine intraarterielle Maßnahme in der Leber kann eine irreversible Leberinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und/oder solchen mit rasch aufeinander folgenden Sitzungen hervorrufen. Mehr als 50 %iger Tumorbefall der Leber, Bilirubinspiegel größer als 2 mg/dl, Lactatdehydrogenasespiegel größer als 425 mg/dl, Aspartat-Aminotransferasespiegel größer als 100 IE/l und dekompensierte Zirrhose wurden in Verbindung mit einer erhöhten Mortalität nach Anwendung beschrieben.

Ösophagusvarizen müssen sorgfältig überwacht werden, da sie unmittelbar nach der Behandlung reißen können. Wird das Risiko eines Risses gezeigt, sollte eine endoskopische Sklerotherapie/Ligatur vor der trans-arteriellen Chemo-Embolisation durchgeführt werden.

Eine durch Jod-haltige Kontrastmittel induzierte Niereninsuffizienz ist durch eine korrekte Rehydrierung vor und nach der trans-arteriellen Chemo-Embolisation der hepatozellulären Karzinome systematisch zu verhindern. Das Risiko einer Superinfektion im behandelten Bereich wird normalerweise durch die Verabreichung von Antibiotika verhindert.

4.4.1.5. Embolische und thrombotische Komplikationen

Der unkontrollierte Übergang von Lipiodol Ultra Fluid in das arteriovenöse System kann einen vorübergehenden Verschluss kleiner Gefäße (Ölembolie) in verschiedenen Organen auslösen. Derartige Embolisationen werden nicht häufig nachgewiesen, normalerweise dann aber unverzüglich, jedoch mitunter auch mit einem verzögerten Auftreten nach einigen Stunden oder Tagen. Sie sind normalerweise vorübergehend. Die am häufigsten berichteten Lokalisationen solcher Ereignisse umfassen Lungenembolien, Hirnembolien (die einen Hirninfarkt auslösen können) und Hautembolien (welche eine Hautnekrose zur Folge haben können). Patienten sollten über die möglichen Anzeichen einer Embolie aufgeklärt werden und müssen ihren Arzt oder das Krankenhaus benachrichtigen, wenn Symptome auftreten.

4.4.2.1. Überempfindlichkeit

Vor der Untersuchung:

Identifikation von Patienten mit Risiko durch gezielte Anamneseerhebung.

Als Prämedikation für Patienten mit besonders hohem Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen (Patienten, die bekanntermaßen eine Kontrastmittelunverträglichkeit haben) wurden Kortikosteroide und H1-Antihistamine vorgeschlagen. Diese verhindern jedoch nicht das Auftreten eines schweren oder tödlichen anaphylaktischen Schocks.

Während der gesamten Untersuchung muss Folgendes gewährleistet werden:

ärztliche Überwachung

Erhalt eines venösen Zugangs

Nach der Untersuchung:

Nach der Gabe eines Kontrastmittels muss der Patient mindestens 30 Minuten lang unter Beobachtung bleiben, da die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in diesem Zeitraum eintreten.

Der Patient muss vor der Möglichkeit von verzögerten Reaktionen gewarnt werden (die bis zu 7 Tage nach der Reaktion auftreten) (siehe Abschnitt 4.8).

4.4.2.2. Schilddrüse

Um eine Stoffwechselstörung zu vermeiden, müssen mögliche Schilddrüsen-Risikofaktoren herausgefunden werden. Wenn bei solchen Risikopatienten die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels geplant ist, muss die Schilddrüsenfunktion vor der Untersuchung bestimmt werden.

4.4.2.3. Trans-arterielle Chemo-Embolisation

Jod-haltige Kontrastmittel können eine vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion hervorrufen oder ein vorbestehendes Nierenversagen verschlimmern. Die präventiven Maßnahmen umfassen:

- Identifikation der Risikopatienten, d.h. Patienten, die dehydriert sind oder die Nierenversagen, Diabetes, schwere Herzinsuffizienz, monoklonale Gammopathie (multiples Myelom, Waldenstrom's Makroglobulinämie), Nierenversagen in der Vergangenheit nach der Verabreichung von Jod-haltigen Kontrastmitteln hatten, Kinder im Alter unter einem Jahr und ältere atheromatöse Patienten.
- Den Patienten vor und nach der Untersuchung hydrieren.
- Verhinderung von Kombinationen mit nephrotoxischen Arzneimitteln. Sollte eine solche Kombination erforderlich sein, muss die Überwachung der Nierenfunktion im Labor intensiviert werden. (Die betreffenden Arzneimittel sind im Besonderen Aminoglykoside, Organoplatine, hohe Dosen von Methotrexat, Pentamidin, Foscarnet und zentrale antivirale Mittel [Aciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Adefovir, Cidofovir, Tenofovir], Vancomycin, Amphotericin B, Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Tacrolimus, Ifosfamide).
- Einhalten von mindestens 48 Stunden zwischen den radiologischen Untersuchungen oder Interventionen mit Jod-haltigen Kontrastmittelinjektionen bis die Nierenfunktion wieder auf die Ausgangswerte zurückgegangen ist.
- Überprüfung auf Laktatazidose bei Diabetikern, die mit Metformin behandelt werden, durch Überwachung des Serumkreatinins. Normale Nierenfunktion: Unterbrechen der Behandlung mit Metformin vor und für nach der Gabe von Kontrastmitteln oder bis die Nierenfunktion auf die Ausgangswerte zurückgegangen ist. Anormale Nierenfunktion: Metformin ist kontraindiziert. Im Notfall, wenn die Untersuchung erforderlich ist, sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, d.h. Absetzen von Metformin, den Patienten hydrieren, die Nierenfunktion überwachen und Tests auf Anzeichen einer Laktatazidose.

Kardiovaskuläre und/oder die Lungen betreffende Begleiterkrankungen sollten vor Beginn der trans-arteriellen Chemo-Embolisation bewertet werden.

4.4.2.4. Verschiedenes

Es ist sorgfältig darauf zu achten, kein Produkt in einen Bereich zu injizieren, in dem es zu Blutungen oder traumatischen Verletzungen gekommen ist.

Die Indikationen für die Verwendung von Lipiodol Ultra-Fluid müssen bei Patienten mit primärem Lymphödem sorgfältig geprüft werden, da das Ödem verschlimmert werden kann.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, die zu berücksichtigen sind

- **Betablocker, vasoaktive Substanzen, Hemmer des Angiotensin-converting Enzyme (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptorenblocker**

Diese Arzneimittel reduzieren die Wirksamkeit des kardiovaskulären Mechanismus, über den Blutdruckstörungen kompensiert werden: Der Arzt sollte vor der Gabe von Lipiodol Ultra Fluid darüber informiert werden und eine Reanimationsausrüstung bereithalten.

- **-Interleukin II**

Das Risiko, dass eine Reaktion auf das Kontrastmittel auftritt ist erhöht, wenn davor mit Interleukin II (intravenös) behandelt wurde: Hautausschlag oder seltener Hypotonie, Oligurie oder sogar Niereninsuffizienz.

- **-Metformin**

Bei Diabetikern kann eine intra-arterielle Verabreichung von Lipiodol Ultra Fluid aufgrund einer verringerten Nierenfunktion eine Laktatazidose induzieren. Bei Patienten, bei denen eine trans-arterielle Chemo-Embolisation durchgeführt wird, muss die Behandlung mit Metformin vor der Untersuchung abgesetzt werden und nicht früher als zwei Tage nach der Maßnahme wiederaufgenommen werden.

Interferenz mit diagnostischen Tests

Da Lipiodol Ultra Fluid mehrere Monate im Körper verbleibt, können die Ergebnisse einer Schilddrüsendiagnostik bis zu zwei Jahre nach einer Lymphographie verfälscht sein.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Lipiodol Ultra Fluid in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Die Verwendung von Lipiodol Ultra Fluid in der Schwangerschaft verursacht einen Jodtransfer, der vermutlich mit der Schilddrüsenfunktion des Fötus interferiert. Auch wenn diese Anomalie vorübergehend ist, beinhaltet sie ein potenzielles Risiko für einen Hirnschaden und dauerhafte Hypothyreose und erfordert eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion und eine sorgfältige ärztliche Überwachung des Neugeborenen.

Daher darf Lipiodol Ultra Fluid in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und unter strenger ärztlicher Überwachung.

Stillzeit

Pharmakokinetische Studien zeigen einen erheblichen Übergang von Jod in die Muttermilch nach intramuskulärer Gabe von Lipiodol Ultra Fluid. Von Jod wurde nachgewiesen, dass es über den Verdauungstrakt von gestillten Säuglingen in das Gefäßbett gelangt und die Schilddrüsenfunktion der Säuglinge beeinträchtigen kann. Daher ist, wenn Lipiodol Ultra Fluid verwendet werden muss, das Stillen zu unterbrechen oder die Schilddrüsenfunktion des Säuglings häufiger zu prüfen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht.

4.8. Nebenwirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig. Daher sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die Verwendung von Lipiodol Ultra Fluid verursacht eine Fremdkörperreaktion mit Bildung von Makrophagen und Fremdkörper-Riesenzellen und das Auftreten von Sinuskatarrh, Plasmozytose und nachfolgenden Bindegewebsveränderungen in den Lymphknoten. Gesunde Lymphknoten vertragen die resultierende verminderte Transportkapazität. In vorgeschädigten oder hypoplastischen Lymphknoten können diese Veränderungen die bestehende Lymphostase verschärfen.

Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Derartige Reaktionen können einen oder mehrere Wirkungen umfassen, die gleichzeitig oder nacheinander auftreten, u.a. Haut-, Atem- und/oder Herz-Kreislauf-Manifestationen, wobei jede ein Warnzeichen für einen beginnenden Schock sein und in sehr seltenen Fällen tödlich ausgehen kann.

Bei der Lymphographie

Innerhalb von 24 Stunden nach der Untersuchung kann eine erhöhte Temperatur, gefolgt von Fieber mit einer Temperatur von 38 bis 39°C auftreten.

Öl-Mikroemboli können mit oder ohne klinische Symptome auftreten. In sehr seltenen Fällen können sie dem Auftreten und der Größe nach organischen Emboli ähneln. Sie erscheinen als punktförmige oder flache Opazitäten auf Röntgenbildern der Lunge. Es kann zu vorübergehenden Erhöhungen der Temperatur kommen. Öl-Mikroemboli treten häufiger nach Überdosen des Kontrastmittels oder übermäßig schneller Infusion auf. Begünstigt werden sie durch anatomische Abnormitäten wie lymphovenöse Anastomosen oder verminderte Lymphknotenaufnahmekapazität (bei älteren Menschen oder nach Strahlentherapie oder zytostatischer Therapie).

Patienten mit kardialen Rechts-links-Shunt und Patienten mit massiver Lungenembolie haben ein besonderes Risiko für zerebrale Öl-Mikroemboli.

Bei trans-arterieller Chemo-Embolisation

Die meisten Nebenwirkungen werden nicht durch Lipiodol Ultra Fluid selbst verursacht, sondern durch Arzneimittel zur Krebsbehandlung oder die Embolisation selbst.

Die häufigsten Nebenwirkungen der trans-arteriellen Chemo-Embolisation sind Post-Embolisations-Syndrom (Fieber, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen) und vorübergehende Veränderungen der Leberfunktionstests. Diese Reaktionen können auch durch die Krebsmedikamente oder das Verfahren selbst ausgelöst werden.

Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der unkontrollierten Dissemination von Lipiodol Ultra Fluid in verschiedene Organe assoziiert wurden, umfassen pulmonale, zerebrale (die einen Hirninfarkt auslösen können) oder Hautembolien (die Hautnekrose auslösen können). Massive Lungenembolien wurden mit schweren Komplikationen wie Atemnot, Lungenödem, Pleuraerguss, akutem Atemnotsyndrom und Pneumonitis assoziiert.

Die Nebenwirkungen sind in der unten stehenden Tabelle, nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien dargestellt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Häufigkeiten unbekannt)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrale Embolie, Hirninfarkt, hepatische Enzephalopathie ^a

Augenerkrankungen	Netzhautvenenthrombose
Gefäßerkrankungen	Verschlechterung eines Lymphödems
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie, Dyspnoe, Husten, Lungenödem ^a , Pleuraerguss ^a , akutes Atemnotsyndrom ^a , Lungenentzündung ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhöe, Übelkeit, Pankreatitis ^a , Aszites ^a
Leber- und Gallenerkrankungen:	Leberventhrombose, Cholezystitis ^a , Biliom ^a , Leberversagen ^a , Leberinfarkt ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Granulom, Fieber, Schmerzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Leberabszess ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautnekrose ^a

^a: im Zusammenhang mit TAE oder TACE

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es sind die gleichen Nebenwirkungen zu erwarten wie für die Erwachsenen. Ihre Häufigkeiten lassen sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung kann zu respiratorischen, kardialen und zerebralen Komplikationen führen, die potenziell tödlich sein können. Im Zusammenhang mit Überdosierung treten häufig Mikroembolien auf.

Die insgesamt verabreichte Dosis von Lipiodol Ultra Fluid darf 20 ml nicht übersteigen.

Therapie

Die Behandlung einer Überdosis zielt auf eine prompte Einleitung einer symptomatischen Behandlung und Unterstützung aller Vitalfunktionen ab. Zentren, die Kontrastmitteluntersuchungen durchführen, müssen mit Notfall-Arzneimitteln und -Ausrüstung ausgestattet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kontrastmittel, Röntgenkontrastmittel, Jod-haltig, Wasserunlösliche Röntgenkontrastmittel, ATC-Code: V08AD01

Lipiodol Ultra Fluid ist ein öliges Röntgenkontrastmittel zur Injektion in ein Lymphgefäß. Der hohe Jodgehalt von Lipiodol Ultra Fluid ermöglicht einen guten Röntgenkontrast. Die Substanz mischt sich nicht mit Körperflüssigkeiten und erlaubt dadurch und infolge seiner hohen Dichte radiologische Untersuchungen, für welche die wasserlöslichen, hypertonen Jodpräparate nicht geeignet sind.

Lipiodol Ultra Fluid verteilt sich nach der Injektion über das gesamte mit dem Injektionsort in Verbindung stehende Lymphsystem. Eine maximale Kontrastierung der Lymphgefäße wird während und kurz nach der Injektion erreicht. Eine optimale Darstellung und Differenzierung der Lymphknoten erfolgt 24-48 Stunden p.i. bis mehrere Monate. Der größte Teil des Kontrastmittels wird im Retikulum der Lymphknoten gespeichert und führt zu einer Fremdkörperreaktion. Schon nach wenigen Tagen werden die Öltröpfchen durch Makrophagen phagozytiert. Der Abbau hängt u.a. von der Makrophagen-Aktivität, der Erkrankung und dem Alter des Patienten ab.

Ein Teil des injizierten Kontrastmittels fließt durch die Lymphknoten hindurch und tritt über den Ductus thoracicus in die Blutbahn über. Lipiodol Ultra Fluid gelangt in Form wasserunlöslicher Tröpfchen in die Blutbahn, die dann im Kapillarbett der Lunge hängen bleiben und zu pulmonalen Mikroembolien führen können. Bis zu 50-70% der verabreichten Dosis wurden nach einer direkten Lymphographie in der Lunge wiedergefunden.

Bei Verwendung bei konventioneller trans-arterieller Chemo-Embolization (cTACE) mittels selektiver intra-arterieller Injektion in die Leber, erlaubt Lipiodol Ultra Fluid als öliges Kontrastmittel dank seiner opazifizierenden Eigenschaften die Visualisierung und Kontrolle der Prozedur, als auch als Carrier und Eluent von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung in hepatozellulären Karzinomknoten zu fungieren, und als temporär embolisierendes Mittel zur vaskulären Embolisierung, die während der Prozedur induziert wird, beizutragen. Als ein selektives intra-arterielles Verfahren zur Injektion in die Leber, kombiniert cTACE die Wirkung eines lokal-regional gezielt wirkenden Arzneimittels zur Krebsbehandlung mit dem Effekt einer ischämischen Nekrose verursacht durch duale arterio-portale Embolisierung. Die trübenden Eigenschaften von Lipiodol Ultra Fluid und der Tropismus von Leberkarzinomen erlaubt die Durchführung einer Bildgebung nach dem Verfahren während mehrerer Monate für ein effektives Patienten-Follow-Up.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Lipiodol Ultra Fluid wird aus der Lunge durch verschiedene Prozesse mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen eliminiert. Dazu gehören: die Phagozytose durch alveoläre Makrophagen, die Metabolisierung zu Natriumjodid und freien Fettsäuren sowie die Fragmentation in kleinere Tröpfchen mit nachfolgender kapillärer Passage. Diese werden danach von Zellen des RES phagozytiert und abgebaut. Das Abbauprodukt Natriumjodid wird überwiegend über die Nieren durch glomeruläre Filtration, aber auch über die Leber und Pankreas ausgeschieden. Innerhalb von 6 Tagen wurden 10% der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden.

Nach selektiver Injektion in die Leberarterie zur trans-arteriellen Chemo-Embolisation von Leberzellkarzinomen ist Lipiodol Ultra Fluid im Tumor konzentrierter als im umgebenden gesunden Lebergewebe.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität, Reproduktionstoxizität und in-vitro Mutagenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zur Toxizität von Lipiodol Ultra Fluid bei wiederholter Anwendung liegen keine Studien vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2. Inkompatibilitäten

Lipiodol Ultra Fluid kann mit Arzneimitteln zur Krebsbehandlung wie Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin und Mitomycin gemischt werden. Andere Arzneimittel dürfen mit Lipiodol Ultra Fluid nicht gemischt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Lipiodol Ultra Fluid Polystyren auflöst, daher dürfen Einwegspritzen aus diesem Material nicht für die Verabreichung verwendet werden. Lipiodol Ultra Fluid muss mit Injektionspritzen aus Glas oder anderen Instrumenten verabreicht werden, deren Kompatibilität mit Lipiodol Ultra Fluid in klinischen Studien nachgewiesen wurde. Die für diese Instrumente geltenden Gebrauchsanweisungen sind dabei zu befolgen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Anbruchstabilität:

Nur zur einmaligen Entnahme. In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Schutz vor Röntgenstrahlen ist erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

1 Ampulle zu 10ml (Neutralglas, hydrolytische Klasse I)

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet, B.P. 57400

F-95943 Roissy CdG Cedex, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 13.106

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung; 18.02.1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.