

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lipiodol Ultra Fluide, 480 mg I/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ethylesters van geïodeerde vetzuren van papaverzaadolie: 10 ml
Overeenkomend met een jodiumgehalte van: 480 mg/ml

Viscositeit bij 15 °C 70 mPa.s

Viscositeit bij 37 °C 25 mPa.s

Relatieve dichtheid bij 15 °C 1,280

Dit geneesmiddel bevat geen hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Diagnostische toepassing:

- Lymfografie
- Hysterosalpingografie in het kader van infertiliteitsonderzoek
- Visualisatie en lokalisatie van een intermediale stage hepatocellulair carcinoom.

Interventionele toepassing:

- TACE (trans-arteriële chemo-embolisatie) in patiënten met *intermediate stage* van hepatocellulair carcinoom. Hierbij wordt Lipiodol Ultra Fluide vermengd met een cytostaticum (doxorubicine, epirubicine, mitomycine).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Diagnostische toepassing:

Lymfografie

De gebruikelijke dosering bedraagt 3 tot 6 ml, welke langzaam (1 ml per 10 minuten) in het lymfevat wordt geïnjecteerd. Eventueel kan tot 10 ml worden geïnjecteerd. Lipiodol Ultra Fluide dient door middel van een langzame injectie of canulatie worden toegediend via een hiervoor geschikte glazen injectiespuit en canule of ander materiaal waarvan onderzoek heeft aangetoond dat het met Lipiodol Ultra Fluide kan worden gebruikt, zoals de Vectorio toedieningsset.

Toediening voor een lymfografie vindt plaats via lymfatische canulatie. Het kan worden voorafgegaan door het injecteren van een kleurstof voor het lokaliseren van de lymfecollectoren.

Hystero-salpingografie

Voor een hysterosalpingografie vindt toediening via een langzame injectie in het baarmoederhalskanaal plaats met behulp van een hiervoor geschikte katheter of canule. Het onderzoek dient bij voorkeur te worden uitgevoerd tijdens de folliculaire fase van de menstruatiecyclus

Injecteer Lipiodol Ultra Fluide in stappen van 2 ml in de baarmoederholte onder fluoroscopische controle tot de tuba-doorgankelijkheid wordt vastgesteld. Het totale geïnjecteerde volume is afhankelijk van het volume van de baarmoederholte en is doorgaans niet hoger dan 15 ml. De dosis Lipiodol Ultra Fluide voor hysterosalpingografie dient zo laag mogelijk te zijn om het potentiële risico op schildklierafwijkingen te minimaliseren.

Hepatocellulair carcinoom

Om de exacte ligging en de uitgebreidheid van de tumor te bepalen kan contrastangiografie met CT worden uitgevoerd. Daarvoor wordt Lipiodol selectief in de arteria hepatica gespoten dat vervolgens in het hepatocellulair carcinoomweefsel wordt opgenomen. Binnen 3 weken wordt Lipiodol uit normaal weefsel uitgewassen, waarna ter controle de scanning kan worden herhaald.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lipiodol Ultra Fluide bij kinderen is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Interventionele toepassing:

Transarteriële chemo-embolisatie van hepatocellulair carcinoom: de toediening is door selectieve intra-arteriële katheterisatie van de leverslagader. De procedure moet worden uitgevoerd in een interventionele radiologie opstelling met de juiste apparatuur. De dosis Lipiodol Ultra Fluide is afhankelijk van de omvang van de laesie, maar dient gewoonlijk een totale dosis van 15 ml bij volwassenen niet te overschrijden. Lipiodol Ultra Fluide kan gemengd worden met antikanker geneesmiddelen zoals doxorubicine, epirubicine en mitomycine. De dosering van antikanker geneesmiddelen is afhankelijk van de omvang van de laesie en de conditie van de patiënt.

Wijze van toediening

Zie rubriek 6.6. instructies voor het bereiden van mengsels. Instructies en voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van antikanker geneesmiddelen dienen strikt te worden opgevolgd. De procedure kan worden herhaald elke 4 tot 8 weken afhankelijk van tumorrespons en toestand van de patiënt.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Lipiodol Ultra Fluide in transarteriële chemo-embolisatie van hepatocellulair carcinoom bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

Ouderen

Het geneesmiddel moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten ouder dan 65 jaar met onderliggende cardiovasculaire, respiratoire of neurologische pathologie.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor Lipiodol Ultra Fluide (esters van geïodeerde vetzuren van papaverzaadolie)
- Manifeste hyperthyreoïdie
- Patiënten met traumatisch letsel, recente of actuele bloeding (risico van extravasatie of embolie)
 - Contra-indicatie specifiek voor hysterosalpingografie:
- Hysterosalpingografie tijdens zwangerschap of acute bekkenontsteking
 - Aanvullende contra-indicaties specifiek voor toepassingen in de interventionele radiologie:
- In transarteriële chemo-embolisatie:
Toediening in de levergebieden met verwijde galwegen, tenzij een drainage is uitgevoerd.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lipiodol Ultra Fluide mag niet via de intraveneuze of intrathecale route worden toegediend.

Ongeacht de toegediende dosis kan zich een overgevoelighedsreactie voordoen.

Lipiodol Ultra Fluide mag niet gebruikt worden voor bronchografie. Het risico op hypersensitiviteitsreacties of jodisme is groter na gebruik van geïodeerd contrastmiddel op oliebasis dan na gebruik van wateroplosbaar geïodeerd contrastmiddel.

Bij lymfografie

Het gebruik van Lipiodol Ultra Fluide veroorzaakt een vreemdlichaamreactie met de vorming van macrofagen en vreemdlichaamreuzencellen en het optreden van sinus catarre, plasmacytose en opvolgende veranderingen in het bindweefsel van de lymfeklieren. Gezonde lymfeklieren verdragen de resulterende verminderde transportcapaciteit. In eerder beschadigde of hypoplastische lymfeklieren kunnen deze veranderingen de bestaande lymfostase verergeren. Om deze reden dienen de doses te worden aangepast of moet het onderzoek zelf worden geannuleerd bij patiënten met een longfunctiestoornis, met cardiorespiratoir falen of met al bestaande rechtszijdige cardiale overbelasting, met name bij oudere patiënten. De geïnjecteerde dosis Lipiodol Ultra Fluide dient ook verminderd te

worden na chemotherapie of radiotherapie, aangezien de lymfeklieren dan aanzienlijk kleiner zullen zijn en slechts een geringe hoeveelheid contrastmiddel zullen opnemen.

Olie-microembolieën kunnen optreden met of zonder klinische symptomen. Een olie-microembolie treedt vaker op na een overdosis van het contrastmiddel of na overmatig snelle infusie. Predisponerende factoren zijn anatomische afwijkingen zoals lymfe-veneuze fistels of een verminderde opnamecapaciteit van de lymfeklieren (bij ouderen of na radiotherapie of cytostatische therapie). Patiënten met een cardiale rechts-links shunt en patiënten met een massale longembolie lopen met name een verhoogd risico op cerebrale olie-microembolieën.

Radiologisch of radioscopisch bewaken tijdens injectie wordt aanbevolen om het risico op overdosering te voorkomen. Het optreden van pulmonale invasie kan worden geminimaliseerd als de radiografische bevestiging van intralymfatische (in plaats van veneuze) injectie is gewaarborgd en de procedure wordt gestaakt wanneer het middel zichtbaar wordt in het thoracale kanaal of wanneer de aanwezigheid van een lymfatische obstructie wordt opgemerkt.

Gedurende 24 uur na het onderzoek kan een hogere temperatuur, gevolgd door koorts met een temperatuur van 38 tot 39 °C, worden waargenomen.

Bij hysterosalpingografie

Tijdelijke koortsreacties met een temperatuur doorgaans lager dan 38 °C in combinatie met bekkenpijn komt vaak voor. In geval van een latente infectie zijn na het onderzoek episodes van salpingitis of bekkenperitonitis gemeld. Granuloomachtige weefselreacties komen zelden voor, maar kunnen tijdens het onderzoek ernstig zijn omdat hierdoor het risico van perforatie ontstaat.

Hypothyreoïdie kan ook optreden, vooral bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie.

Alle jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen lichte of ernstige reacties veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn. Het risico op allergie is ongeacht de toedieningsweg of dosis. De reacties kunnen zich onmiddellijk voordoen (binnen 60 minuten) of vertraagd (maximaal 7 dagen later). Ze zijn vaak onverwacht.

Reanimatieapparatuur moet voorhanden zijn om eventuele ernstige reacties onmiddellijk te kunnen behandelen.

Bij overgevoeligheid voor joodhoudende contrastmiddelen, ernstige lever en nierinsufficiëntie, insufficiëntie van hart en bloedvaten, longemfyseem, slechte algemene conditie, ernstige cerebrale arteriosclerose, diabetes mellitus, insultneiging, latente hyperthyreoïdie, multipel myeloom, en euthyreotisch nodulair struma, dient de indicatie voor onderzoek bijzonder streng te worden gesteld.

Bij patiënten met een allergische aanleg of astma treden vaker overgevoeligheidsreacties op. Profylactische toediening van antihistaminica en corticosteroiden wordt dan aanbevolen. De volgende medicamenten dienen ter beschikking te zijn: corticosteroiden, antihistaminica, epsilonaminocapronzuur, epinefrine, cardiotonica en vasopressiva, fysiologisch zoutoplossing glucose infusievloeistof, neuroleptica en sedativa, zuurstof. Observatieperiode: patiënten

moeten in het algemeen gedurende tenminste een uur na toediening onder medisch toezicht blijven omdat het merendeel van de bijwerkingen binnen deze periode optreedt. Vertraagde reacties kunnen waargenomen worden. De observatieperiode geldt in het bijzonder voor patiënten met een gestoorde nierfunctie. Voor patiënten met een decompensatio cordis moet een enkele uren durende periode van toezicht in acht worden genomen.

Jodiumhoudende contrastmiddelen en de schildklier (zie ook rubriek 4.5.)

Het wordt aanbevolen om, alvorens joodhoudende contrastmiddelen toe te dienen, te controleren of de patiënt geen schildklierscintigrafie of laboratoriumonderzoek moet ondergaan of voor therapeutische doeleinden behandeld moet worden met radioactief jodium. Jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen, ongeacht de toedieningsweg, hormoon assays verstoren, evenals de jodiumopname door schildklier en metastasen van schildklierkanker, totdat het joodgehalte in de urine weer genormaliseerd is.

Wanneer het contrastmiddel wordt gebruikt voor hysterosalpingografie bij patiënten met een verhoogd risico op hypothyreoïdie, dient de schildklierfunctie gedurende enkele maanden na het onderzoek nauwlettend te worden opgevolgd om de potentiële ontwikkeling van hypothyreoïdie te signaleren. De dosis Lipiodol Ultra Fluide dient zo laag mogelijk te zijn om het potentiële risico op schildklierafwijkingen te minimaliseren.

Transarteriële chemo-embolisatie.

Transarteriële chemo-embolisatie wordt niet aanbevolen bij patiënten met gedecompenseerde levercirrose (Child - Pugh ≥ 8), ernstige leverfunctiestoornissen, macroscopische poortader invasie en/of extra-hepatische verspreiding van de tumor.

Hepatisch intra-arteriële procedure kan een onomkeerbare leverinsufficiëntie veroorzaken bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en/of bij het ondergaan van meerdere sessies. Meer dan 50 % lever transplantatie door tumor, bilirubine niveau van meer dan 2 mg / dl, lactaat dehydrogenase niveau hoger dan 425 mg / dl, aspartaataminotransferase niveau van meer dan 100 IU / l en gedecompenseerde cirrose zijn beschreven als geassocieerd met een verhoogde postproceduraal mortaliteit.

Oesophagusvarices moet zorgvuldig worden gecontroleerd omdat zij na de behandeling met TACE kunnen scheuren. Als een risico op een ruptuur van de varices bestaat, moet endoscopische sclerotherapie/ligatie worden uitgevoerd voorafgaand aan de TACE.

Contrast geïnduceerde nierinsufficiëntie

Contrastmiddelen geïnduceerde nierinsufficiëntie moet systematisch worden voorkomen door de juiste hydratatie voor en na TACE van hepatocellulair carcinoom. Het is gebruikelijk bij de procedure antibiotica profylaxe te geven.

Cardiovasculaire en / of pulmonaire comorbiditeit moet worden beoordeeld voorafgaand aan de TACE.

Joodhoudende contrastmiddelen kunnen een voorbijgaande vermindering van de nierfunctie veroorzaken of een reeds bestaande nierfalen verergeren. Preventieve maatregelen zijn:

- het identificeren van patiënten met een hoog risico: uitgedroogde patiënten, patiënten met nierfalen, diabetici, patiënten met ernstig hartfalen, patiënten met monoklonale gammopathie (multipel myeloom, ziekte van Waldenström), patiënten met een voorgeschiedenis van nierfalen na toediening van joodhoudend contrastmiddelen, kinderen jonger dan één jaar en oudere patiënten met atherosclerose,
- hydrateer de patiënt voor en na het onderzoek.
- Vermijd gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie. Indien deze combinatie toch nodig is dan dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden. Het kan hierbij gaan om o.a. de volgende geneesmiddelen: aminosiden, organoplatinen, methotrexaat in hoge dosering, pentamidine, foscarnet en bepaalde anti-virale middelen (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomycine, amfotericine B, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus en ifosfamide.
- Neem een interval van tenminste 48 uur in acht tussen twee radiologische onderzoeken met contrastmiddel of stel verder onderzoek uit tot de nierfunctie is hersteld.
- Voorkom complicaties bij patiënten met diabetes die worden behandeld met metformine aan de hand van de creatininespiegel in bloed (zie rubriek 4.5.).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

+ Metformine

Contrastmiddelen zoals Lipiodol kunnen bij patiënten met nierinsufficiëntie en diabetes die metformine gebruiken functionele nierinsufficiëntie met soms lactaatacidose veroorzaken. Ter preventie hiervan wordt het volgende geadviseerd:

eGFR (ml/min/1.73m²)		Behandeling met metformine
>60		Normaal voortzetten.
45-59	geen arteriële contrast-toediening	
	arteriële contrast-toediening	48 uur voor de toediening van het contrastmiddel staken. Als de nierfunctie niet is verslechterd pas 48 uur na toediening van contrastmiddel weer hervatten.
30-44		
<30		

Patiënten met een bijkomende ziekte die de leverfunctie vermindert of hypoxie veroorzaakt	Metformine is gecontra-indiceerd en een zorgvuldige risico-batenbeoordeling dient vooraf te gaan aan de toediening van alle jodiumhoudende contrastmedia.
Spoedpatiënten	Staken vanaf moment van toediening van contrastmiddel. Na de procedure de patiënt controleren op tekenen van lactaatacidose. Metformine 48 uur na toediening van contrastmiddel hervatten mits serumcreatinine/eGFR niet is veranderd ten opzichte van het niveau voor het beeldvormende onderzoek.

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden zijn:

- Bètablokkers, vaso-actieve stoffen, angiotensine-converterende enzymremmers, angiotensinereceptorblokkers.
Deze geneesmiddelen verminderen de effectiviteit van cardiovasculaire mechanismen die bloeddrukstoornissen compenseren: de arts dient voorafgaand aan toediening van Lipiodol Ultra Fluide hierover te worden geïnformeerd en dient reanimatieapparatuur bij de hand te hebben.
- Interleukine-2.
Het risico op het ontwikkelen van een reactie op de contrastmiddelen neemt na eerdere (intraveneuze) behandeling met interleukine 2 toe: huiduitslag of, in zeldzamere gevallen, hypotensie, oligurie of zelfs nierfalen.
- Diuretica
In verband met het risico op door diuretica geïnduceerde dehydratie, is in eerste instantie rehydratie met vocht en elektrolyten noodzakelijk om het risico van acuut nierfalen tot een minimum te beperken.

Interferentie met diagnostische tests:

Omdat Lipiodol Ultra Fluide gedurende verscheidene maanden in het lichaam blijft, kunnen diagnostische schildklierwaarden tot aan twee jaar na een lymfografie onjuist zijn.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Lipiodol Ultra Fluide bij een hysterosalpingografie in het kader van een fertiliteitsonderzoek heeft geen nadelige invloed op de fertiliteit. Er zijn aanwijzingen dat de kans op zwangerschap mogelijk toeneemt (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van Lipiodol door zwangere vrouwen. Het gebruik van Lipiodol Ultra Fluide tijdens de zwangerschap veroorzaakt jodiumoverdracht wat waarschijnlijk interfereert met de schildklierfunctie van de foetus. Hoewel deze anomalie tijdelijk van aard is, produceert het een mogelijk risico op hersenbeschadiging en blijvende hypothyreoïdie, en daarom is supervisie van de schildklierfunctie en een zorgvuldige medische bewaking van de neonat vereist.

Als gevolg hiervan mag Lipiodol Ultra Fluide alleen indien het absoluut noodzakelijk is en onder strikte medische supervisie tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Ook mag Lipiodol Ultra Fluide niet worden gebruikt voor hysterosalpingografie wanneer een zwangerschap wordt vermoed of is bevestigd.

Borstvoeding

Intramusculaire toediening van Lipiodol Ultra Fluide veroorzaakt een significante uitscheiding van jodium in de moedermelk en dit kan met de schildklierfunctie van de zuigeling interfereren.

Als gevolg hiervan dient bij gebruik van Lipiodol Ultra Fluide het geven van borstvoeding te worden onderbroken of dient de schildklierfunctie van de neonat vaker te worden gecontroleerd.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet onderzocht.

4.8. Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn dosisgerelateerd en daarom dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

- Bij transarteriële chemo-embolisatie:

De meeste bijwerkingen worden niet veroorzaakt door Lipiodol Ultra Fluide zelf, maar zijn te wijten aan antikanker geneesmiddelen of de embolisatie zelf.

De meest voorkomende bijwerkingen van de transarteriële chemo-embolisatie behandeling zijn post-embolisatie syndroom (koorts, buikpijn, misselijkheid, braken) en tijdelijke veranderingen in leverfunctietesten.

Systeem/orgaanklasse	bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Frequentie niet bekend: overgevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie ¹ , anafylactische shock
Endocriene aandoeningen	Frequentie niet bekend: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyreoïditis

Systeem/orgaanklasse	bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Frequentie niet bekend: cerebrale embolie ² , hepatische encefalopathie ³
Oogaandoeningen	Frequentie niet bekend: retinale arteriële embolie
Bloedvataandoeningen	Frequentie niet bekend: verergering lymfoedeem ² , collaps
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Frequentie niet bekend: longembolie, larynxoedeem, dyspneu, hoesten, pulmonaal oedeem ³ , pleurale effusie ³ , acuut ademhalingsnoodsyndroom ³ , pneumonitis ³
Maagdarmsstelselaandoeningen	Frequentie niet bekend: braken, diarree, misselijkheid, pancreatitis ³ , ascites ³
Lever- en galaandoeningen	Frequentie niet bekend: trombose leverader, cholecystitis ³ , biloma ³ , leverfalen ³ , leverinfarct ³
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Frequentie niet bekend: bekkenpijn ²
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Frequentie niet bekend: granuloom, koorts ² , pijn ²
Infecties en parasitaire aandoeningen	Frequentie niet bekend: Leverabces ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	Frequentie niet bekend: Huidnecrose ³

1. Overgevoeligheidsreacties zoals diffuus erytheem, urticaria en Quincke's oedeem zijn mogelijk. Deze reacties kunnen uit een of meer effecten bestaan, die tegelijkertijd of na elkaar optreden, en gewoonlijk cutane, respiratoire en/of cardiovasculaire manifestaties behelzen, die elk een waarschuwingsteken kunnen zijn voor een aankomende shock en, in zeer zeldzame gevallen, zelfs fataal kunnen zijn. Het risico van een ernstige reactie betekent dat de apparatuur die noodzakelijk is voor reanimatie in noodgevallen onmiddellijk voorhanden moet zijn
2. Zie rubriek 4.4.
3. in de context van TACE

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Een overdosis kan leiden tot respiratoire, cardiale of cerebrale complicaties, die potentieel fataal kunnen zijn. Binnen de context van een overdosis kan vaker een micro-embolie optreden.

De totale toegediende dosis Lipiodol Ultra Fluide mag niet meer zijn dan 20 ml.

De behandeling van een overdosis is gericht op het prompt starten met symptomatische behandeling en ondersteuning van alle vitale functies. Instellingen waarin onderzoek met contrastmiddelen plaatsvindt, moeten zijn uitgerust met geneesmiddelen en apparatuur voor noodsituaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: niet-wateroplosbaar radiologisch contrastmiddel.
ATC-code: V08AD01.

Specifiek voor lymfografie geldt: door het hoge jodiumgehalte is Lipiodol Ultra Fluide opmaak voor röntgenstralen en door de dichtheid ervan kunnen radiologische onderzoeken verricht worden die niet mogelijk zijn met wateroplosbare jodiumhoudende middelen.

Hysterosalpingografie in het kader van fertiliteitsonderzoek

In de openbare literatuur is gerapporteerd dat de kans op zwangerschap bij onvruchtbare vrouwen kan toenemen na hysterosalpingografie (HSG).

In een multicenter, gerandomiseerde studie, gepubliceerd in 2017, werden vrouwen tussen de 18 en 39 jaar, met onvruchtbaarheid gedurende meer dan 1 jaar, willekeurig toegewezen aan ofwel HSG met Lipiodol Ultra-Fluide (n = 554) of HSG met wateroplosbaar geïodeerd contrastmiddel (n = 554). Dit werd gevolgd door een wait-and-see beleid of intra-uteriene inseminatie.

De resultaten lieten een hoger percentage doorgaande zwangerschappen (postmenstruele leeftijd van 12 weken) zien binnen de 6 maanden na randomisatie in de Lipiodol-groep (39,7%; 220/554) in vergelijking met de wateroplosbare contrastmiddel groep (29,1%; 161/554), met een rate ratio van 1,37 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,16 - 1,61). Het aantal levendgeborenen was ook hoger in de Lipiodol groep (38,8%; 214/552) in vergelijking met de wateroplosbare contrastmiddel groep (28,1%; 155/552) met een rate ratio van 1,38 (95% BI, 1,17 - 1,64).

Het onderliggende mechanisme is onbekend.

Lipiodol Ultra Fluide wordt gebruikt tijdens Trans Arteriële Chemo-Embolisatie van het (TACE) hepatocellulair carcinoom. Naast de opacifiërende eigenschappen die visualisering en controle van de procedure mogelijk maakt wordt het ook aangewend voor het vervoer en elueren van antikankermiddelen naar het hepatocellulair carcinoom. Lipiodol Ultra Fluide combineert daarbij het effect van locale toediening van een antikankermiddel met het effect

van tijdelijke chemische embolisatie die weer ischemische necrose induceert door duale arteriële en portale embolisatie.

De opacifiërende eigenschappen van Lipiodol Ultra Fluide en de affiniteit voor levertumoren maken beeldvorming tot een aantal maanden na de procedure nog mogelijk.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening worden de vetzuren langzaam door de weefselvloeistoffen afgebroken. De eliminatie van jood zet zich gedurende langere tijd voort en bedraagt enkele tientallen milligrammen per dag.

Na selectieve injectie in de leverslagader voor transarteriële chemo-embolisatie van hepatocellulair carcinoom, is Lipiodol Ultra Fluide aanzienlijk meer geconcentreerd in de tumor dan in het omringende gezonde leverweefsel.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na intra-uteriene injectie bij ratten, verplaatste Lipiodol Ultra Fluide zich via de eileiders naar de buikholte waar het wordt geresorbeerd. De T_{max} in het plasma werd bereikt rond 8 uur na de toediening. De halfwaardetijd in het plasma bedroeg ongeveer 18 uur. Na 7 dagen werd 48% van de geïnjecteerde dosis geëlimineerd (37% via de urine, 11% via de feces).

Preklinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico anders dan die risico's die al genoemd zijn in de andere rubrieken van deze SmPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lipiodol Ultra Fluide bevat geen hulpstoffen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Van Lipiodol Ultra Fluide is bekend dat het polystyreen oplost; om die reden mogen wegwerpspuiten van dit materiaal niet gebruikt worden om dit preparaat toe te dienen.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na aanbreken onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd van mengsels mag bij een temperatuur van 25 °C normaal gesproken niet langer zijn dan 3 uur.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met één glazen, kleurloze ampul à 10 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Lipiodol Ultra Fluide kan worden gemengd met de volgende antikanker geneesmiddelen: doxorubicine, epirubicine en mitomycine (zie rubriek 4.2.). Voor de volgende eindconcentraties van respectievelijk doxorubicine, epirubicine en mitomycine is verenigbaarheid aangetoond: 2.5, 5 en 0.5 mg/ml.

Instructies ter voorbereiding van het mengen van Lipiodol Ultra Fluide met antikankergeneesmiddelen:

- Het mengsel moet worden bereid net voor het moment van gebruik en moet onmiddellijk na bereiding gebruikt worden (binnen 3 uur).
- Bereid twee spuitjes voor, groot genoeg voor het totale volume van het mengsel. De eerste spuit bevat de oplossing van het antikanker geneesmiddel, de tweede spuit bevat Lipiodol Ultra Fluide.
- Sluit de twee spuitjes aan op een 3-wegs kraan.
- Meng de inhoud van beide spuitjes via de geopende kranen door de inhoud herhaaldelijk (15 tot 20 maal) te verplaatsen tussen de twee spuitjes. Voeg hierbij als eerste het antikankermiddel toe aan de spuit met Lipiodol Ultra Fluide. Gebruik vervolgens een spuit van 1 tot 3 ml om het homogene mengsel in een micro-katheter te injecteren.

Zichtbare ontmenging van het mengsel kan optreden. In dat geval kan, tijdens de interventionele radiologie procedure, het mengsel opnieuw worden gehomogeniseerd zoals hierboven beschreven.

Van Lipiodol Ultra Fluide is bekend dat het polystyreen oplost; om die reden mogen wegwerpspuitjes van dit materiaal niet gebruikt worden om dit preparaat toe te dienen. Lipiodol Ultra Fluide dient toegediend te worden met behulp van glazen injectiespuitjes of ander materiaal waarvan onderzoek heeft aangetoond dat het met Lipiodol Ultra Fluide kan worden gebruikt, zoals de Vectorio meng- en toedieningsset. De gebruiksaanwijzing van dit materiaal moet in acht worden genomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrijk

Gevestigd:
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 02806.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening vergunning: 14 februari 1990
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste wijziging betreft rubriek 4.8: 7 september 2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.