

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lipiodol Ultra-Fluid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: ethiodiertes Öl

1 ml ölige Injektionslösung enthält:
1,28 g ethiodiertes Öl, entsprechend 0,49 g gebundenem Iod.

Dieses Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klares, blassgelbes bis bernsteinfarbenes Öl

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Intralymphatische Anwendung

– Lymphographie (Darstellung der Lymphgefäße und Lymphknoten)

Anwendung nach intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie

– Darstellung und Lokalisierung des hepatozellulären Karzinoms im intermediären Stadium bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lipiodol Ultra-Fluid muss mit Glasspritzen oder anderen Applikationssystemen verabreicht werden, deren Kompatibilität mit Lipiodol Ultra-Fluid in Studien nachgewiesen wurde. Die für diese Applikationssysteme geltenden Gebrauchsanweisungen sind dabei zu befolgen.

Lymphographie

Zur intralymphatischen Anwendung (mittels langsamer Injektion).

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Richtlinien:

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

Darstellung der inguinalen, iliakalen und paraaortalen Lymphknoten

Zur Darstellung der inguinalen, iliakalen und paraaortalen Lymphknoten werden bei Erwachsenen im Allgemeinen maximal 4–7 ml Lipiodol Ultra-Fluid je Extremität benötigt. Sind die Lymphknoten deutlich vergrößert, müssen eventuell bis zu 10 ml pro Bein injiziert werden.

Bereits ab Gesamtdosen über 14 ml können Mikroölembolisationen der Lunge auf einer Thoraxaufnahme nachzuweisen sein. Eine maximale Gesamtdosis von 20 ml Kontrastmittel darf nicht überschritten werden.

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

Darstellung der axillären Lymphknoten

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

Darstellung des Lymphsystems bis zum Ductus thoracicus

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 Lymphkolektoren werden durch eine subkutane Injektion mit 0,5–1 ml Patentblau V angefärbt. Die übliche Injektionsstelle dafür ist der Fußrücken beziehungsweise die Hand in 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 eine automatische Injektion notwendig. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 0,1 ml pro Minute nicht überschreiten und muss der Transportkapazität des Lymphgefäßsystems 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 sollte beendet werden, wenn der fünfte Lendenwirbelkörper erreicht ist.

Aufnahmen nach Beendigung der Infusion (Füllungsphase: Lymphographie) und am folgenden Tag (Speicherphase: Lymphnodiogramm) geben Aufschluss über morphologische Veränderungen an den dargestellten Lymphgefäßen und Lymphknoten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern soll die Dosis proportional gesenkt werden. Bei Kleinkindern zwischen 1 und 2 Jahren ist eine Dosis von 1 ml pro Extremität ausreichend.

Untergewichtige Patienten

Bei dieser Population soll die Dosis proportional gesenkt werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren mit Grunderkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege oder des neurologischen Systems ist das Arzneimittel mit Vorsicht anzuwenden.

Bei älteren Patienten mit Herz- und Ateminsuffizienz sollte die Dosis angepasst oder die Untersuchung unterlassen werden, da ein Teil des Arzneimittels vorübergehend die Lungenkapillaren embolisiert.

Bei älteren Patienten mit Herz- und Ateminsuffizienz, bei denen eine Lymphographie geplant ist, sollte die Dosis angepasst oder die Untersuchung unterlassen werden, da ein Teil des Arzneimittels vorübergehend die Lungenkapillaren embolisiert.

Darstellung und Lokalisierung des hepatozellulären Karzinoms

Die Verabreichung erfolgt mittels selektiver intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie.

Die Anwendung sollte in einer typischen interventionellen radiologischen Einrichtung

mit entsprechender Ausstattung durchgeführt werden.

Die Dosis von Lipiodol Ultra-Fluid hängt vom Ausmaß der Läsion ab, sollte aber bei Erwachsenen üblicherweise eine Gesamtdosis von 15 ml nicht überschreiten. Die Anwendung kann im Bedarfsfall alle 4 bis 8 Wochen abhängig von der Leberfunktion (s. Abschnitt 4.3) wiederholt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lipiodol Ultra-Fluid bei Kindern und Jugendlichen in der Darstellung und Lokalisierung des hepatozellulären Karzinoms ist noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege oder des neurologischen Systems ist das Arzneimittel mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Die Begrenzung der injizierten Dosis verhindert auch eine ungewollte Lungenembolie, die in der Folge einer Katheterisierung der Leberarterie auftreten kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- bekannte Iodüberempfindlichkeit
- frische fieberhafte Tuberkulose
- manifeste Hyperthyreose
- schwere Allgemeinerkrankungen
- Patienten mit traumatischen Verletzungen, Zustand nach Hämorrhagie oder Blutung (Risiko für Extravasate oder Embolie)
- Bronchographie (die Bronchiolen und Alveoli würden sich rasch füllen)

Zusätzliche Gegenanzeige speziell für die Anwendung nach intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie:

- Die Verabreichung von Lipiodol Ultra-Fluid für die Darstellung des hepatozellulären Karzinoms kann sowohl ischämische als auch toxische Wirkungen auf die Gallengänge haben. Daher ist die Verabreichung in Leberbereiche mit erweiterten Gallengängen kontraindiziert, es sei denn, nach dem Eingriff kann eine Drainage durchgeführt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lipiodol Ultra-Fluid darf nicht intravenös oder intrathekal verabreicht werden. Eine intraarterielle Anwendung darf nur mittels selektiver Katheterisierung der Leberarterie erfolgen.

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

Warnhinweise

Lymphographie

Bei der Mehrzahl der Patienten tritt nach Lymphographie mit Lipiodol Ultra-Fluid eine Lungenembolisation auf, weil ein Teil des Kontrastmittels vorübergehend die Lungenkapillaren embolisiert. Eine solche Embolisation ist selten klinisch nachweisbar, sie tritt gewöhnlich unmittelbar auf, kann jedoch auch einige Stunden bis Tage verzögert auf-

treten und ist im Allgemeinen vorübergehender Natur.

Nach einer Lymphographie mit Lipiodol Ultra-Fluid wurde bei Patienten über eine zerebrale Embolie/einen Infarkt berichtet. Die Patienten entwickelten neurologische Symptome, in der Regel innerhalb von 48 Stunden, die nach 4 bis 7 Tagen ihren Höhepunkt erreichten und in einigen Fällen zum Tod führten. Zu den Symptomen gehörten motorische Störungen, Querschnittslähmung und ein tiefes Koma, das einige Wochen andauerte.

Bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Lungenembolie (z. B. Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion, Herz-Lungen-Insuffizienz oder bestehender rechtsseitiger Herzüberlastung, insbesondere bei älteren Patienten) oder mit zerebraler Embolie (z. B. Patienten mit Foramen ovale, die kürzlich eine Strahlentherapie erhalten haben oder bei denen ein Shunt zwischen einer tumorversorgenden Arterie und einer Lungenvene bekannt ist) sollte die verabreichte Dosis von Lipiodol Ultra-Fluid reduziert oder die Untersuchung selbst nicht durchgeführt werden. Vor der Untersuchung sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit derartigen Vorerkrankungen sorgfältig abgewogen werden.

Auch nach einer Chemotherapie oder Radiotherapie muss die zu injizierende Dosis Lipiodol Ultra-Fluid reduziert werden, da das Volumen der Lymphknoten durch die Vorbehandlung erheblich reduziert ist und diese nur eine geringe Menge des Kontrastmittels aufnehmen. Um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden, wird eine radiologische oder radioskopische Überwachung während der Injektion empfohlen. Das Eindringen in die Lunge oder das Gehirn kann minimiert werden, wenn die intralymphatische (nicht venöse) Injektion radiographisch bestätigt wird und das Verfahren beendet wird, wenn das Medium im Ductus thoracicus sichtbar oder wenn eine lymphatische Obstruktion bemerkt wird.

Die Patienten sollten vor den möglichen Anzeichen einer Embolie gewarnt werden und bei Auftreten von Symptomen sofort ihren Arzt oder ein Krankenhaus kontaktieren.

Anwendung nach intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie

Die Anwendung wird nicht empfohlen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh \geq 8), fortgeschrittener Leberfunktionsstörung sowie makroskopischer Portalveneninvasion und/oder extrahepatischer Ausbreitung des Tumors.

Die hepatische intraarterielle Anwendung kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder mehreren kurz aufeinanderfolgenden Sitzungen eine irreversible Leberinsuffizienz hervorrufen. Es wurde beschrieben, dass ein Ersatz von mehr als 50 % des Lebergewebes durch Tumorgewebe, Bilirubinspiegel von mehr als 2 mg/dl, Lactatdehydrogenasespiegel von mehr als 425 mg/dl, Aspartataminotransferasespiegel von mehr als 100 I.E./l und dekompensierte Zirrhose und hepatische Enzephalo-

pathie mit erhöhter postprozeduraler Mortalität in Zusammenhang stehen.

Der unkontrollierte Übergang von Lipiodol Ultra-Fluid in das arteriovenöse System kann einen vorübergehenden Verschluss kleiner Gefäße (Ölembolie) in verschiedenen Organen auslösen. Derartige Embolisierungen werden nicht häufig nachgewiesen, normalerweise dann aber unverzüglich, jedoch mitunter auch mit einem verzögerten Auftreten nach einigen Stunden oder Tagen. Sie sind normalerweise vorübergehend. Zu den am häufigsten gemeldeten Lokalisierungen eines solchen Ereignisses gehören Lungenembolien und zerebrale Embolien (die zu einem Hirninfarkt führen können).

Daher sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit Foramen ovale oder bekanntem Shunt zwischen tumorversorgender Arterie und Lungenvene vor der Untersuchung sorgfältig abgewogen werden. Zu den klinischen Erscheinungen im Zusammenhang mit dem Lipiodol-Hirninfarkt gehören eine akute Bewusstseinsstörung und Atemnot kurz nach dem Eingriff. Darüber hinaus wurden 24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff auch neurologische Symptome berichtet. Bei Patienten mit einem klinischen Verdacht auf Hirninfarkt sollte unverzüglich eine Bildgebung des Kopfes durchgeführt werden.

Patienten sollten über die möglichen Anzeichen einer Embolie aufgeklärt werden und müssen sofort ihren Arzt oder das Krankenhaus benachrichtigen, wenn Symptome auftreten.

Es sind schwerwiegende prozedurale Komplikationen berichtet worden, einschließlich der Dissektion der Leberarterie. Zum Einführen und Entfernen des Katheters wird eine geeignete Technik empfohlen.

Überempfindlichkeit

Wie jedes andere iodhaltige Kontrastmittel kann auch Lipiodol Ultra-Fluid zu Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen) führen, die sofort (innerhalb von 60 Minuten) oder verzögert (erst nach bis zu 7 Tagen) auftreten können. Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein.

Bei Patienten, die infolge einer früheren Verabreichung von ethiodiertem Öl bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt haben oder bei denen eine Iodüberempfindlichkeit in der Vorgeschichte besteht, wird die Verabreichung von Lipiodol Ultra-Fluid nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Schilddrüse

Iodhaltige Kontrastmittel können wegen des Gehalts an freiem Iod die Schilddrüsenfunktion beeinflussen und bei prädisponierten Patienten eine Hyperthyreose hervorrufen. Besonders gefährdet sind Patienten mit latenter Hyperthyreose und Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie. Eine Iodvergiftung entsteht häufiger mit Lipiodol

Ultra-Fluid als mit wasserlöslichen organischen Iodderivaten.

Eine Lymphographie sättigt die Schilddrüse mehrere Monate mit Iod. Vor der radiologischen Untersuchung sollte die Schilddrüsenfunktion abgeklärt werden.

Niereninsuffizienz

Eine durch iodhaltige Kontrastmittel induzierte Niereninsuffizienz muss durch eine angemessene Rehydratation vor und nach der Anwendung unbedingt verhindert werden.

Superinfektion

Das Risiko einer Superinfektion in dem behandelten Bereich wird normalerweise durch Gabe von Antibiotika vermieden.

Off-Label-Verwendung

Postembolisierungssyndrom (Temperaturanstieg und andere Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), hepatische Enzephalopathie, hepatisches Koma, Leberinfarkt, hepatische Nekrose, Leberabszess, Lungenembolie, Lungenödem, Pleuraerguss, akutes Atemnotsyndrom, Pneumonitis, Pankreatitis, Aszites und Hautnekrose (aufgrund von Hautembolisierung) wurden beschrieben, wenn Lipiodol Ultra-Fluid intraarteriell zu nicht-diagnostischen Zwecken verabreicht wurde, z. B. in Kombination mit einem Chemotherapeutikum. Es ist derzeit nicht bekannt, ob diese unerwünschten Ereignisse bei der diagnostischen Verabreichung von Lipiodol Ultra-Fluid über die Leberarterie auftreten können.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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-Antihistaminika 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. Die für eine Notfallwiederbelebung erforderliche Ausrüstung muss leicht zugänglich sein.

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

Schilddrüse

Um eine Stoffwechselstörung zu vermeiden, müssen mögliche Schilddrüsen-Risikofaktoren herausgefunden werden. Wenn bei solchen Risikopatienten die Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels geplant ist, muss

die Schilddrüsenfunktion vor der Untersuchung bestimmt werden.

Anwendung nach intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie

Iodhaltige Kontrastmittel können eine vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion hervorrufen oder eine vorbestehende Niereninsuffizienz verschlimmern. Folgende Präventivmaßnahmen stehen zur Verfügung:

- Identifikation der Risikopatienten: dehydrierte Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, schwerer Herzinsuffizienz, monoklonaler Gammopathie (multiples Myelom, Morbus Waldenström), Patienten mit früherer Niereninsuffizienz nach Verabreichung iodhaltiger Kontrastmittel, Kinder unter einem Jahr und alte atheromatöse Patienten.
- Ggf. den Patient vor und nach der Behandlung hydrieren.
- Kombinationen mit nephrotoxischen Arzneimitteln sind zu vermeiden. Wenn eine derartige Kombination notwendig ist, muss die Laborüberwachung der Nierenfunktion verstärkt werden. Die betreffenden Arzneimittel sind vor allem Aminoglykoside, Organoplatine, Methotrexat in hohen Dosen, Pentamidin, Foscarnet und bestimmte Virostatika (Aciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Adefovir, Cidofovir, Tenofovir), Vancomycin, Amphotericin B, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Ifosfamid.
- Zwischen Röntgenuntersuchungen und Interventionen mit iodhaltigen Kontrastmittelinjektionen einen Zeitabstand von mindestens 48 Stunden einhalten oder jede neue Untersuchung oder Intervention bis zur Wiederherstellung der ursprünglichen Nierenfunktion verschieben.
- Bei mit Metformin behandelten Diabetikern einer Laktatazidose vorbeugen, indem man den Kreatininspiegel überprüft. Normale Nierenfunktion: die Verabreichung von Metformin wird vor und für einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden nach der Verabreichung des Kontrastmittels oder bis zur Rückkehr zu einer normalen Nierenfunktion unterbrochen. Anormale Nierenfunktion: Metformin ist kontraindiziert. Im Notfall, wenn die Untersuchung notwendig ist, müssen dringend Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden: Absetzen des Metformins, Hydrierung des Patienten, Überwachung der Nierenfunktion und Suche nach Anzeichen einer Laktatazidose.
- Kardiovaskuläre und/oder pulmonale Begleiterkrankungen sollten vor der Anwendung abgeklärt werden.

Zu berücksichtigende Vorsichtsmaßnahme: Falsch positive Ergebnisse sind bei Hämangiomen, arterioportalen Shunts, nicht-dysplastischen regenerativen Knötchen, fokalen nodulären Hyperplasien und anderen Ablagerungen möglich.

Verschiedenes

Bei der Injektion in bestimmte Fisteln ist sorgfältig darauf zu achten, ein Eindringen in Gefäßkanäle mit dem Risiko einer Ölembolie zu vermeiden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, kein Lipiodol Ultra-Fluid in einen Bereich zu injizie-

ren, in dem es zu Blutungen oder traumatischen Verletzungen gekommen ist.

Die Indikationen zur Anwendung von Lipiodol Ultra-Fluid sind bei Vorliegen eines primären Lymphödems sehr eng zu fassen, da trotz sorgfältiger Untersuchungstechnik ein solches Ödem verstärkt werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

- Metformin

Bei Diabetikern kann die intraarterielle Verabreichung von Lipiodol Ultra-Fluid eine durch eingeschränkte Nierenfunktion induzierte Laktatazidose hervorrufen. Bei Patienten, bei denen eine transarterielle Lipiodol-Gabe vorgenommen wird, muss die Behandlung mit Metformin vor der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens zwei Tage nach der Maßnahme wieder aufgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die zu berücksichtigen sind

- Betablocker, vasoaktive Substanzen, Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (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.

- Diuretika

Im Fall einer diuretikabedingten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz, besonders nach höheren Dosen eines iodhaltigen Kontrastmittels. Vor einer intraarteriellen Anwendung von Lipiodol Ultra-Fluid muss deshalb der Patient rehydriert werden.

- Interleukin II

Das Risiko für die Entstehung einer Kontrastmittelreaktion ist bei einer früheren Behandlung mit Interleukin II (i.v. Gabe) erhöht: Hautausschlag oder seltener Hypotonie, Oligurie oder sogar Nierenversagen.

Interferenz mit diagnostischen Tests

Lipiodol Ultra-Fluid wird über mehrere Monate gespeichert, so dass die Werte der Schilddrüsendiagnostik bis zu 2 Jahre nach der Lymphographie verfälscht werden können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Sicherheit von Lipiodol Ultra-Fluid in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Lipiodol Ultra-Fluid in der Schwangerschaft verursacht einen Iodtransfer, 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 daher 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 signifikanten Übergang von Iod in die Muttermilch nach intramuskulärer Gabe von Lipiodol Ultra-Fluid. Für Iod wurde nachgewiesen, dass es über den Verdauungstrakt von gestillten Säuglingen in das Gefäßbett gelangt und die Schilddrüsenfunktion der Säuglinge beeinträchtigen kann. Daher sollte, wenn Lipiodol Ultra-Fluid verwendet werden muss, das Stillen unterbrochen oder die Schilddrüsenfunktion des Säuglings häufiger geprüft werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Lipiodol Ultra-Fluid auf die Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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 führt in den Lymphknoten zu einer Fremdkörperreaktion mit Makrophagenbildung, Fremdkörperriesenzellen, Sinuskatarrh, Plasmazytose und nachfolgender bindegewebiger Umwandlung der Lymphknoten. Gesunde Lymphknoten tolerieren die dadurch bedingten Einschränkungen der Transportkapazität. Bei vorgeschädigten und hypoplastischen Lymphknoten können diese Veränderungen zur Verschlimmerung einer bestehenden Lymphostase führen.

Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Derartige Reaktionen können mit einem oder mehreren Symptom(en) einhergehen, 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.

Mikroölembolien können mit oder ohne klinische Symptome auftreten. In sehr seltenen Fällen können diese in Art und Ausmaß einer Organembolie gleichen. Sie erscheinen als punktförmige oder flache Opazitäten auf Röntgenbildern der Lunge. Es kann zu vorübergehenden Erhöhungen der Temperatur kommen. Mikroölembolien treten häufiger nach Überdosen des Kontrastmittels oder zu schneller Infusion auf. Begünstigt werden sie durch anatomische Anomalien

wie lymphovenöse Fisteln oder verminderte Speicherkapazität der Lymphknoten (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 Mikroölembolien.

Nach intraarterieller Katheterisierung der Leberarterie

Die Verwendung von Lipiodol Ultra-Fluid zur diagnostischen Katheterisierung der Leberarterie bei Patienten mit Lebertumoren kann eine vorübergehende Darmischämie mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall verursachen.

Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit einer unkontrollierten Ausbreitung von Lipiodol Ultra-Fluid in verschiedene Organe in Verbindung gebracht werden, sind Lungen- oder Hirnembolien (die zu einem Hirninfarkt führen können).

– Es ist bekannt, dass Lipiodol Ultra-Fluid mit zusätzlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht wird, die zum Tod führen können und nur bei der Off-Label-Anwendung des Produkts berichtet wurden (Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in der nebenstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabellen 1 und 2

Unerwünschte Wirkungen bei Kindern

Die erwarteten Eigenschaften der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Lipiodol Ultra-Fluid sind die gleichen wie die, die für Erwachsene berichtet wurden. Ihre Häufigkeit lässt 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Die Behandlung einer Überdosis zielt auf eine sofortige Einleitung einer symptomatischen Behandlung und Unterstützung aller Vitalfunktionen ab. Zentren, die Kontrast-

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Lymphographie

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt: Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	nicht bekannt: Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis
Erkrankungen des Nervensystems	nicht bekannt: Hirnarterienembolie, Hirninfarkt
Augenerkrankungen	nicht bekannt: Embolisationen der Retinalarterien
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt: Verschlechterung eines Lymphödems, Lymphangitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt: Lungenembolie, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	nicht bekannt: Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt: Fieber, Schmerzen
Verletzungen, Vergiftungen und behandlungsbedingte Komplikationen	nicht bekannt: Extravasation*

* Führt zu Dermatitis

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit der intraarteriellen Katheterisierung der Leberarterie zur Visualisierung und Lokalisierung des Leberzellkarzinoms berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt: Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	nicht bekannt: Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis
Endokrine Erkrankungen	nicht bekannt: Hirnarterienembolie, Hirninfarkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	nicht bekannt: Lungenembolie, Dyspnoe, Husten, akutes Atemnotsyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	nicht bekannt: Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Pankreatitis, Aszites, Bauchschmerzen
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt: Gastrointestinale Blutungen
Hepatobiliäre Erkrankungen	nicht bekannt: Leberventhrombose, Verschlimmerung der portalen Hypertension, Cholezystitis, Biliom, Leberfunktionsstörung, Leberversagen, Leberinfarkt
Infektionen und Infestationen	nicht bekannt: Leberabszess
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	nicht bekannt: Fieber, Schmerzen

mitteluntersuchungen durchführen, müssen mit Notfall-Arzneimitteln und -Ausrüstung ausgestattet sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Röntgenkontrastmittel, iodhaltige; wasserunlösliche Röntgenkontrastmittel

ATC-Code: V08AD01

Lipiodol Ultra-Fluid verteilt sich nach der intralymphatischen 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 Kapillarnetz 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.

Das mittels selektiver intraarterieller hepatischer Injektion angewendete Lipiodol Ultra-Fluid kann als öliges Kontrastmittel dank seiner opazifizierenden Eigenschaften und seinem Tropismus für hepatische Tumore zur Darstellung des hepatozellulären Karzinoms verwendet werden, wobei eine post-

prozedurale Bildgebung zur effektiven Nachbeobachtung der Patienten für mehrere Monate möglich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metabolisierung/Elimination:

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 Natriumiodid 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 Natriumiodid wird überwiegend über die Nieren durch glomeruläre Filtration, aber auch über die Leber und das Pankreas ausgeschieden. Innerhalb von 6 Tagen wurden 10 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden.

Nach selektiver intraarterieller Injektion

Das zur Diagnostik von Leberläsionen verwendete Lipiodol Ultra-Fluid ist nach selektiver Injektion in die Leberarterie signifikant stärker im Tumorgewebe als in dem umgebenden gesunden Lebergewebe angereichert.

30 % – 50 % (Median 42 %) des intraarteriell verabreichten Lipiodol Ultra-Fluid werden innerhalb von 8 Tagen über den Urin, und ca. 2–3 % innerhalb von 4 Tagen über die Galle bzw. innerhalb von 5 Tagen über den Stuhl ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Der Abstand zwischen der maximal zur Diagnostik bei Menschen angewendeten Menge Lipiodol Ultra-Fluid und der Dosen, die im Tierversuch Symptome hervorriefen, ist gering. So entwickelten alle Kaninchen, die weniger als die doppelte Humandosisierung erhalten hatten, eine Polyptnoe; Todesfälle durch Lungenembolie traten etwa ab der 2,5-fachen Humandosisierung auf. Bei Ratte, Maus und Hund traten Lungenembolien etwa ab der 3-fachen Humandosisierung auf.

Zur Toxizität von Lipiodol Ultra-Fluid bei wiederholter Anwendung liegen keine Angaben vor.

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben bei oraler Anwendung keine Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Lipiodol Ultra-Fluid auf die Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Lipiodol Ultra-Fluid muss mit Glasspritzen oder anderen Applikationssystemen verabreicht werden, deren Kompatibilität mit Lipiodol Ultra-Fluid in Studien nachgewiesen

wurde. Die für diese Applikationssysteme geltenden Gebrauchsanweisungen sind dabei zu befolgen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung sowie vor Röntgenstrahlung geschützt aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampulle (klar, Typ I)

Packungsgröße:
1 Ampulle zu 10 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lipiodol Ultra-Fluid kann mit einem weiteren Arzneimittel, das nur einen der nachstehenden Wirkstoffe enthält, gemischt werden: Doxorubicin, Epirubicin oder Mitomycin.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

Örtlicher Vertreter

Guerbet GmbH
Otto-Volger-Str. 11
65843 Sulzbach
Deutschland
Tel.: + 49 (0)6196 7620

8. ZULASSUNGSNUMMER

6173835.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt