



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lipiodol Ultra-Fluid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ethylester der iodierten Fettsäuren aus Mohnöl

1 ml ölige Injektionslösung enthält:
1,28 g Ethylester der iodierten Fettsäuren aus Mohnöl, entsprechend 0,49 g gebundenem Iod.

Dieses Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klares, blassgelbes bis bernsteinfarbendes Öl

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Lymphographie (Darstellung der Lymphgefäße und Lymphknoten)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intralymphatischen Anwendung (mittels langsamer Injektion).

Lipiodol Ultra-Fluid darf nur in einer Glasspritze verabreicht werden.

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 Lymphkollektoren werden durch eine subkutane Injektion mit 0,5–1 ml Patentblau V angefarbt. Die übliche Injektionsstelle dafür ist der Fußrücken beziehungsweise die Hand

in Höhe der ersten und dritten oder vierten Interdigitalfalte.

Die angefarbten 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 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.

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)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lipiodol Ultra-Fluid darf nicht intravenös, intraarteriell oder intrathekal verabreicht werden.

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 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 beeinträchtigter Lungenfunktion, kardiorespiratorischer Insuffizienz oder vorbestehender Rechtsherzbelastung, insbesondere bei älteren Patienten, die Dosen angepasst oder die Untersuchung unterlassen 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 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.

Überempfindlichkeit

Alle iodhaltigen Kontrastmittel können zu kleineren oder größeren Überempfindlichkeitsreaktionen führen, die lebensbedrohlich sein können. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind allergischer Natur (schwerwiegende Formen werden 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 treten sofort auf und können tödlich sein. Sie sind dosisunabhängig, können gleich bei der ersten Gabe des Arzneimittels 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 Iodüberempfindlichkeit 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.

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 la-

tenter 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.

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.

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.

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 injizieren, 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

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.

- 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.

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, Plasmozytose 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.

Die Nebenwirkungen sind in der Tabelle auf Seite 3 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).

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



| 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: zerebrale Embolie |
| Augenerkrankungen | nicht bekannt: Embolisierungen der Retinalarterien |
| Gefäßerkrankungen | nicht bekannt: Verschlechterung eines Lymphödems |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | nicht bekannt: Lungenembolie, Dyspnoe, Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | nicht bekannt: Erbrechen, Übelkeit |
| Leber- und Gallenerkrankungen | nicht bekannt: Leberventhrombose |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | nicht bekannt: Fieber, Schmerzen |

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 Kontrastmitteluntersuchungen 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 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.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Humandosis erhalten hatten, eine Polypnoe; Todesfälle durch Lungenembolie traten etwa ab der 2,5-fachen Humandosis auf. Bei Ratte, Maus und Hund traten Lungenembolien etwa ab der 3-fachen Humandosis 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.

In-vitro-Tests zur Mutagenität verliefen negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Lipiodol Ultra-Fluid darf nur in einer Glaspritze verabreicht werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel 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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet GmbH
Otto-Volger-Straße 11
65843 Sulzbach
Telefon: (0 61 96) 76 20

8. ZULASSUNGSNUMMER

6173835.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt