

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Gejodeerde ethylesters van vetzuren van papaverzaadolie  
Jodiumgehalte: 48 %, hetzij 480 mg per ml.

Dit geneesmiddel bevat geen hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Voor radiologisch gebruik:

- lymfografie
- Lipiodol Ultra Fluide wordt gebruikt voor tubale opacificatie als onderdeel van een hysterosalpingografie bij vrouwen die een onvruchtbaarheidsonderzoek ondergaan

Bij interventionele radiologie:

- Visualisatie, lokalisering en vectorisering tijdens transarteriële chemo-embolisatie bij een hepatocellulair carcinoom in een intermediair stadium, bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dit product moet worden toegediend met toedieningsmiddelen waarvan de verenigbaarheid met Lipiodol Ultra-Fluide is aangetoond. De gebruiksaanwijzing van deze toedieningsmiddelen moet gevolgd worden (zie 6.2 – Gevallen van onverenigbaarheid).

#### Lymfografie

Intralymfatisch gebruik.

Na lichte lokale anesthesie (facultatief), worden door middel van subcutane inspuiting van 1 tot 2 ml bleu patente V de lymfvaten afgetekend. Nadien kan de injectie onder druk van Lipiodol Ultra-Fluide volgen. Maximum 8 ml per lidmaat.

#### Pediatrische patiënten

De dosis moet verhoudingsgewijs worden verlaagd bij kinderen. Bij zuigelingen van 1 tot 2 jaar volstaat een dosis van 1 ml per extremititeit.

#### Patiënten met een te laag gewicht

De dosis moet in die populatie verhoudingsgewijs worden verlaagd.

#### Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit product aan patiënten ouder dan 65 jaar met een ziekte van het hart- en vaatstelsel, het ademhalingsapparaat of het zenuwstelsel.

Aangezien een gedeelte van het product een tijdelijke embolisatie van de longcapillairen veroorzaakt,, moet de dosis worden aangepast of moet afgezien worden van het onderzoek in geval van

cardiorespiratoire insufficiëntie bij oudere patiënten.

#### Hysterosalpingografie

Intra-uteriene toediening.

Injecteer Lipiodol Ultra-Fluide in stappen van 2ml in de endometriumholte onder fluoroscopische controle totdat de tuba-doorgankelijkheid wordt vastgesteld.

Het totale te injecteren volume is afhankelijk van het volume van de baarmoederholte, maar is doorgaans niet groter dan 15 ml.

De dosis Lipiodol Ultra-Fluide die wordt gebruikt voor hysterosalpingografie moet zo laag mogelijk zijn om het potentiële risico op schildklierafwijkingen te minimaliseren.

Voor een hysterosalpingografie vindt toediening via een langzame injectie in het cervicale kanaal van de baarmoederhals plaats met behulp van een hiervoor geschikte katheter of canule.

De injectie moet worden gestopt:

- als de patiënt pijn heeft,
- in het geval dat intravasatie wordt gedetecteerd tijdens het onderzoek onder fluoroscopische controle

Het onderzoek moet worden uitgevoerd tijdens de folliculaire fase van de menstruatiecyclus, tussen de vijfde en twaalfde dag van de cyclus, ten minste 24 uur na het einde van de menstruatie. Hysterosalpingografie met Lipiodol Ultra-Fluide mag niet worden uitgevoerd in de tweede helft van de menstruatiecyclus om blootstelling aan Lipiodol Ultra-Fluide tijdens de zwangerschap te voorkomen.

#### Transarteriële chemo-embolisatie bij hepatocellulair carcinoom:

De toediening gebeurt na selectieve intra-arteriële katheterisatie van de arteria hepatica. De procedure moet worden uitgevoerd in een zaal voor interventionele radiologie met geschikte apparatuur.

De dosis van Lipiodol Ultra-Fluide hangt af van de grootte van het letsel, maar mag bij volwassenen over het algemeen niet groter zijn dan 15 ml in totaal.

De gebruiksaanwijzing en voorzorgen betreffende de antikankergeneesmiddelen moeten strikt worden nageleefd. De procedure moet worden uitgevoerd in een zaal voor interventionele radiologie met geschikte apparatuur en personeel dat ervaring heeft met deze procedure.

Instructies voor bereiding van het mengsel van Lipiodol Ultra-Fluide en een antikankergeneesmiddel (zie rubrieken 6.2 en 6.6):

- Maak twee voldoende grote spuitjes klaar, zodat ze het totale volume van het mengsel kunnen bevatten. De eerste spuit bevat de oplossing van het antikankergeneesmiddel en de tweede Lipiodol Ultra-Fluide.
- Sluit de twee spuitjes aan op een 3-wegskraantje.
- Spuit de vloeistof 15 tot 20 keer over en weer van de ene spuit naar de andere om een homogeen mengsel te verkrijgen. Hierbij wordt aanbevolen om eerst de spuit met het antikankergeneesmiddel leeg te drukken).
- Het mengsel moet net voor gebruik worden klaargemaakt en moet onmiddellijk na bereiding (binnen 3 uur) worden toegediend. Zo nodig kan het mengsel opnieuw worden gehomogeniseerd zoals hierboven beschreven tijdens het verloop van de interventionele radiologische procedure.
- Als het mengsel klaar is, een spuit van 1 tot 3 ml gebruiken om te injecteren in de microkatheter.

De procedure moet om de 4 tot 8 weken worden herhaald naargelang de tumorrespons en afhankelijk van de toestand van de patiënt.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en de veiligheid van Lipiodol Ultra-Fluide bij transarteriële chemo-embolisatie bij een hepatocellulair carcinoom zijn niet vastgesteld bij kinderen.

#### Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dit product aan patiënten ouder dan 65 jaar met een ziekte van het hart- en vaatstelsel, het ademhalingsapparaat of het zenuwstelsel.

Het beperken van de geïnjecteerde dosis voorkomt ook niet-gerichte longembolie die kan optreden tijdens

hepatische chemo-embolisatie

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (gejodeerde ethylesters van vetzuren van papaverzaadolie).
- Manifeste hyperthyreoïdie.
- Bronchografie (het product zou de bronchioli en de alveoli snel doen onderlopen).
- Patiënten met een links-rechts-shunt.
- Patiënten met een ernstige longziekte, in het bijzonder met alveolo-capillair blok.

Contra-indicaties specifiek voor hysterosalpingografie:

Lipiodol Ultra Fluide is gecontra-indiceerd voor hysterosalpingografie in het geval van zwangerschap, bewezen of vermoed, in het geval van acute genitale infecties, in het geval van acute bekkenontsteking, duidelijke erosie van de baarmoederhals, endocervicitis en intra-uteriene bloedingen, en gedurende de 30 dagen na curettage of conisatie.

Specifieke contra-indicaties voor gebruik bij lymfografie:

- traumatische letsels of recente bloeding (risico op extravasatie of embolie).

Specifieke contra-indicaties voor gebruik bij transarteriële chemo-embolisatie:

- Het mengsel met Lipiodol Ultra Fluide voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom kan zowel ischemische als toxische effecten op de galwegen veroorzaken. Toediening in leverzones met gedilateerde galwegen en waar geen voorafgaande drainage heeft plaatsgevonden is daarom gecontra-indiceerd.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lipiodol Ultra-Fluide mag niet intraveneus, intra-arterieel (tenzij via een selectieve katheterisatie) of intrathecaal worden toegediend.

Er bestaat een risico op overgevoeligheid, ongeacht de toegediende dosis.

#### *Waarschuwingen*

#### **Lymfografie**

De meeste patiënten die een lymfografie ondergaan met injectie van Lipiodol Ultra-Fluide, ontwikkelen een longembolie doordat een gedeelte van het product tijdelijk de longhaarvaten emboliseert. Die embolie geeft niet vaak klinische symptomen. In voorkomend geval verschijnen de tekenen onmiddellijk (maar ze kunnen ook enkele uren tot dagen na de toediening verschijnen) en ze zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard. Daarom moeten de doses worden aangepast en moet afgezien worden van het onderzoek bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie, cardiorespiratoire insufficiëntie of een vooraf bestaande overbelasting van het rechterhart, met name bij oudere patiënten. De doses moeten ook worden verlaagd na chemotherapie voor kanker of radiotherapie, omdat de lymfeklieren dan aanzienlijk kleiner zijn en dus maar weinig contraststof opnemen. Het wordt aanbevolen de injectie uit te voeren onder radiologische controle of scoping. Invasie van de longen kan tot een minimum worden beperkt door radiologische bevestiging dat de injectie wel degelijk via de lymfevaten gebeurt (en niet intraveneus), en door het onderzoek te onderbreken zodra er contraststof verschijnt in de ductus thoracicus of als er een obstructie van een lymfevat wordt waargenomen.

#### **Overgevoeligheid**

Alle jodiumhoudende contraststoffen kunnen lichte of ernstige, mogelijk levensbedreigende overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Die overgevoeligheidsreacties zijn van allergische aard (anafylactische reactie indien ernstig) of van niet-allergische aard. Ze kunnen onmiddellijk optreden (binnen 60 minuten) of later (tot 7 dagen). Anafylactische reacties treden onmiddellijk op en kunnen tot de dood leiden. Ze hangen niet af van de dosis, kunnen optreden van bij de eerste toediening van het product en zijn vaak niet te voorspellen.

Gezien het risico op een ernstige reactie moeten de middelen die nodig zijn voor dringende reanimatie onmiddellijk beschikbaar zijn.

Patiënten die al een reactie hebben vertoond bij een eerdere toediening van Lipiodol Ultra-Fluide, of met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor jodium, lopen een hoog risico op een nieuwe reactie bij een nieuwe toediening van het product. Zij worden dus beschouwd als risicopatiënten.

De injectie van Lipiodol Ultra-Fluide kan de symptomen van een bestaand astma verergeren. Bij patiënten bij wie het astma niet onder controle is met de behandeling, moet bij de beslissing om Lipiodol Ultra-Fluide te gebruiken eerst de risico-batenverhouding worden bepaald.

### **Trombo-embolische complicaties**

De ongecontroleerde migratie van Lipiodol Ultra-Fluide in het arterioveneuze systeem kan de tijdelijke obliteratie van kleine bloedvaten (vetembolie) in verschillende organen veroorzaken. De tekenen van zo'n embolie doen zich zelden en in het algemeen onmiddellijk voor, maar kunnen ook vertraagd zijn en enkele uren of dagen later tot uiting komen. Ze zijn doorgaans van voorbijgaande aard. De meeste gerapporteerde gevallen betreffen longembolieën, hersenembolieën (eventueel geassocieerd met een herseninfarct) en huidembolieën (eventueel geassocieerd met huidnecrose). Patiënten moeten worden ingelicht over de mogelijke tekenen van een embolie en moeten contact opnemen met hun arts of ziekenhuis indien er zich symptomen voordoen.

### **Schildklier**

Jodiumhoudende contraststoffen bevatten vrij jodium en kunnen dus de werking van de schildklier beïnvloeden en zo hyperthyreoïdie veroorzaken bij gepredisponeerde patiënten. Risicopatiënten zijn patiënten met een latente hyperthyreoïdie en patiënten met een autonomie van de schildklierfunctie. Jodisme treedt vaker op met Lipiodol Ultra-Fluide dan met wateroplosbare organische jodiumderivaten.

Een lymfografie verzadigt de schildklier met jodium voor meerdere maanden. Een evaluatie van de schildklier dient dus voor het radiologische onderzoek te gebeuren.

Bij gebruik als onderdeel van hysterosalpingografie bij patiënten met een risico op hypothyreoïdie, moet de schildklierfunctie ten minste 24 weken na het onderzoek nauwlettend worden gevolgd om een mogelijk optreden van hypothyreoïdie op te sporen. De dosis Lipiodol Ultra-Fluide moet zo laag mogelijk zijn om het potentiële risico op schildklierdisfunctie te minimaliseren, zowel voor de moeder als voor de potentiële nakomelingen.

### **Hysterosalpingografie**

Intravasatie van Lipiodol Ultra Fluide kan optreden tijdens hysterosalpingografie en kan binnen enkele uren na de procedure leiden tot ernstige long- of cerebrale embolieën. Het onderzoek moet onmiddellijk worden gestaakt in geval van vermoedelijke of bevestigde intravasatie van Lipiodol Ultra-Fluide. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd op embolische complicaties door de behandelende arts in een geschikte zorgomgeving.

### **Transarteriële chemo-embolisatie**

Transarteriële chemo-embolisatie wordt niet aanbevolen bij patiënten met een gedecompenseerde levercirrose (Child-Pugh  $\geq$  8), een sterk verminderde leverfunctie, macroscopische invasie en/of extrahepatische uitzaaiing van de tumor.

Een intra-arteriële leverprocedure kan een irreversibele leverinsufficiëntie veroorzaken bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie en/of bij het ondergaan van meerdere sessies kort na elkaar. Tumorinvasie van meer dan 50% van de lever, een bilirubinegehalte hoger dan 2 mg/dl, een lactaat dehydrogenasegehalte (LDH) hoger dan 425 mg/dl, een aspartaat aminotransferasegehalte (ASAT of SGOT) van meer dan 100 IE/l en een gedecompenseerde cirrose zijn geassocieerd met een verhoogde mortaliteit na de procedure.

Slokdarmvarices moeten aandachtig worden gevolgd, want ze kunnen meteen na de behandeling

scheuren. Als er een risico op ruptuur is, moet een endoscopische sclerotherapie/ligatuur worden uitgevoerd vóór de procedure van transarteriële chemo-embolisatie.

Het risico op nierinsufficiëntie door jodiumhoudende contraststoffen kan worden voorkomen door stelselmatige, preventieve vochttoediening voor en na de procedure.

Het risico op superinfectie in de behandelde zone kan worden voorkomen door toediening van antibiotica.

Voorzichtigheid is geboden bij het uitvoeren van een transarteriële chemo-embolisatie bij patiënten met een ernstige obstructie van de vena porta, gezien het risico op ontwikkeling van een leverabces/-necrose.

Het risico op een symptomatisch longembool met migratie naar andere organen (zoals hersenen, nieren, netvlies en milt) is verhoogd bij het bestaan van een arterioveneuze shunt en bij toediening van een dosis hoger dan 15 ml Lipiodol (zie rubriek 4.8).

Een longembolie moet worden vermoed bij optreden van hoest, hemoptoë, dyspneu of tachypneu na de procedure. De diagnose wordt dan bevestigd met een röntgenfoto van de longen en zo nodig door bepaling van de arteriële bloedgassen.

Om dit soort reactie te vermijden, moet men voorzichtig zijn bij het uitvoeren van een chemo-embolisatie bij deze patiënten en de dosis van Lipiodol en van de chemotherapie verlagen. De dosis mag niet hoger zijn dan de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.2).

#### *Voorzorgen bij gebruik*

#### **Overgevoeligheid**

Vóór het onderzoek:

- risicopatiënten opsporen door precieze informatie over de voorgeschiedenis op te vragen
- bij patiënten die het hoogste risico lopen op intolerantiereacties (bekende intolerantie voor een contraststof), kan premedicatie met corticoïden en H<sub>1</sub>-antihistaminica worden overwogen. Ze verhinderen echter het optreden van een ernstige of dodelijke anafylactische shock niet.

Tijdens het onderzoek moet worden gezorgd voor:

- medisch toezicht,
- een veneuze toegangsweg.

Na het onderzoek:

- Na toediening van een contraststof moet de patiënt minstens 30 minuten in observatie blijven. De meeste ernstige bijwerkingen treden immers binnen die tijd op.

De patiënt moet worden gewaarschuwd voor de mogelijkheid van late reacties (tot 7 dagen na toediening) (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

#### **Schildklier**

Men moet de mogelijke risicofactoren in verband met de schildklier nagaan om metabole afwijkingen te voorkomen. Als gepland wordt om een jodiumhoudende contraststof toe te dienen aan dergelijke risicopatiënten, moet vóór het onderzoek een schildklierbilan worden uitgevoerd inclusief TSH en vrije T<sub>4</sub> meting.

Het is noodzakelijk om voorafgaand aan het onderzoek een schildklierbeoordeling uit te voeren bij patiënten met mogelijke schildklier risicofactoren om een stofwisselingsstoornis te voorkomen.

#### **Transarteriële chemo-embolisatie**

Jodiumhoudende contraststoffen kunnen een tijdelijke achteruitgang van de nierfunctie veroorzaken of een bestaande nierinsufficiëntie verergeren. De preventieve maatregelen zijn de volgende:

- Risicopatiënten opsporen: gedehydrateerde patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, diabetes, ernstig hartfalen, een monoklonale gammopathie (multipel myeloom, macroglobulinemie van Waldenström), een voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie na toediening van jodiumhoudende

- contraststoffen, kinderen jonger dan één jaar, oudere patiënten met atheromatose.
- Vocht toedienen voor en na de procedure.
  - Toediening van nefrotoxische geneesmiddelen vermijden. Als dergelijke combinatie toch noodzakelijk is, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd. Die geneesmiddelen zijn met name aminosiden, platinaverbindingen, methotrexaat in hoge dosering, pentamidine, foscarnet en bepaalde antivirale middelen [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomycine, amfotericine B, immunosuppressiva zoals ciclosporine en tacrolimus, ifosfamide.
  - Wacht minstens 48 uur tussen twee radiologische onderzoeken of interventies met injectie van jodiumhoudende contraststoffen of stel een nieuw onderzoek of een nieuwe interventie uit tot de initiële nierfunctie hersteld is.
  - Voorkom melkzuuracidose bij diabetespatiënten die worden behandeld met metformine, door rekening te houden met het serumcreatinine. Normale nierfunctie: de behandeling met metformine moet vóór de injectie van de contraststof worden onderbroken gedurende minstens 48 uur of tot de nierfunctie weer normaal is. Abnormale nierfunctie: metformine is gecontra-indiceerd. In een noodgeval, als het onderzoek noodzakelijk is, moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen, namelijk stopzetting van metformine, vochttoediening, controle van de nierfunctie en opsporen van tekenen van melkzuuracidose.
  - De cardiovasculaire en/of pulmonale risicofactoren moeten worden geëvalueerd vooraleer een transarteriële chemo-embolisatie wordt gestart.

Patiënten met een belangrijke obstructie van de vena porta lopen het risico om na de procedure complicaties te ontwikkelen, meer bepaald een leverabces en -necrose.

Patiënten met een cardiale rechts-linksshunt en patiënten met een massieve longembolie lopen een bijzonder hoog risico op het optreden van micro-olie-embolen naar de hersenen.

#### **Varia**

Bij injectie in bepaalde fistels is de grootste voorzichtigheid geboden om vasculaire penetratie te voorkomen, gezien het risico op olie-embolie.

Het product niet injecteren in een bloedende of getraumatiseerde zone.

De indicaties voor het gebruik van Lipiodol Ultra-Fluide bij patiënten met primair lymfatisch oedeem moeten zorgvuldig worden geëvalueerd, omdat het oedeem kan verergeren..

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Medicamenteuze interacties

- Metformine

Bij diabetespatiënten kan intra-arteriële toediening van Lipiodol Ultra-Fluide een melkzuuracidose veroorzaken in geval van functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten die een transarteriële chemo-embolisatie moeten ondergaan, moet de behandeling met metformine worden opgeschort vóór de procedure en mag ze pas 2 dagen na de procedure worden hervat.

#### Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden

- Bètablokkers, vasomotorische stoffen, ACE-inhibitoren, angiotensine II-receptorantagonisten

Deze geneesmiddelen verlagen de werkzaamheid van de cardiovasculaire compensatiemechanismen bij schommelingen van de bloeddruk. De arts moet worden ingelicht vóór toediening van Lipiodol Ultra-Fluide en moet beschikken over reanimatiemiddelen.

- Diuretica

Diuretica kunnen dehydratatie veroorzaken. Er is dus een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, vooral als de contraststoffen in hoge dosis worden toegediend.

Gebruiksvoorzorgen: vochttoediening vóór intra-arteriële toediening van Lipiodol Ultra-Fluide voor een transarteriële chemo-embolisatie.

- Interleukine-II

Er is een risico op verergering van de reactie op contraststoffen bij een recente behandeling met interleukine-II (i.v.): huiduitslag of minder vaak hypotensie, oligurie en nierinsufficiëntie.

#### Interferentie met diagnostische onderzoeken

Aangezien Lipiodol Ultra-Fluide gedurende meerdere maanden in het lichaam blijft, kunnen de resultaten van diagnostische schildkliertests tot twee jaar na een lymfografie verstoord zijn.

#### Intra-arteriële chemo-embolisatie

Lipiodol Ultra-Fluide kan de evaluatie van de residuele vascularisatie bij een CT-scan na een lokale en regionale behandeling voor een hepatocellulair carcinoom maskeren.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### **Vruchtbaarheid**

De resultaten van een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies geven aan dat het gebruik van hysterosalpingografie met Lipiodol Ultra Fluide in het kader van een onvruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwen een gunstig effect heeft op de vrouwelijke vruchtbaarheid in vergelijking met vrouwen die geen hysterosalpingografie hebben ondergaan of die hysterosalpingografie hebben ondergaan met in water oplosbare jodiumcontrasten (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van Lipiodol Ultra Fluide op de mannelijke vruchtbaarheid.

#### **Zwangerschap**

Er zijn geen of maar beperkte gegevens over het gebruik van Lipiodol Ultra-Fluide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Lipiodol Ultra-Fluide tijdens de zwangerschap verhoogt de transplacentaire passage van jodium, dat waarschijnlijk interfereert met de schildklierfunctie van de foetus. Hoewel dit van voorbijgaande aard is, kan het een potentieel risico op hersenletsels en permanente hypothyreoïdie veroorzaken. Daarom zijn controle van de schildklierfunctie en nauwgezette medische follow-up van de pasgeborene vereist. Bij wijze van voorzorg is het beter om het gebruik van Lipiodol Ultra-Fluide tijdens de zwangerschap te vermijden.

Het is ook beter om blootstelling aan X-stralen tijdens de zwangerschap te vermijden.

In geval van hypothyreoïdie van de moeder na een hysterosalpingografie en wegens de potentieel lange halfwaardetijd van het product in het kader van een voldragen zwangerschap, moet de schildklierfunctie van de baby worden gecontroleerd.

Bovendien mag Lipiodol Ultra Fluide niet worden gebruikt als onderdeel van een hysterosalpingografie in geval van vermoeden van zwangerschap of bevestigde zwangerschap.

#### **Borstvoeding**

Farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren wijzen op excretie van metabolieten (jodium) in de melk (zie rubriek 5.3). Een risico voor de pasgeborenen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden onderbroken tijdens behandeling met Lipiodol Ultra-Fluide.

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

De effecten van Lipiodol Ultra-Fluide op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken zijn niet onderzocht.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan de dosis. De dosis moet dus zo laag mogelijk zijn. Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Die reacties omvatten één of meer effecten, die tegelijkertijd of na elkaar optreden: het gaat meestal om cutane, respiratoire en/of cardiovasculaire verschijnselen, die allemaal een beginnende shocktoestand kunnen aankondigen en in zeer zeldzame gevallen kunnen leiden tot overlijden.

#### Lymfografie

Het gebruik van Lipiodol Ultra-Fluide veroorzaakt een vreemdlichaamreactie met vorming van macrofagen en vreemdlichaamreuzecellen en optreden van een ontsteking, plasmocytose en veranderingen in het bindweefsel van de lymfeklieren. Gezonde lymfeklieren kunnen de verminderde transportcapaciteit die hieruit voortvloeit verdragen. Bij beschadigde of hypoplastische lymfeklieren kunnen deze veranderingen een bestaande lymfestase verergeren.

Gedurende 24 uur na het onderzoek kan een sterke temperatuursverhoging gevolgd door koorts tot 38-39 °C optreden.

Er kunnen micro-olie-embolieën optreden met of zonder symptomen. In zeer zeldzame gevallen kunnen ze qua aspect en grootte gelijken op embolieën van organische oorsprong. Meestal uiten ze zich in de vorm van puntvormige verdichtingen op röntgenfoto's van de longen. Een tijdelijke stijging van de temperatuur is mogelijk. Micro-olie-embolieën verschijnen meestal na overdosering van de contraststof of een te snelle infusie. Anatomische afwijkingen zoals lymfoveneuze fistels of een verminderd vermogen van de lymfeklieren om de contraststof te fixeren (bij bejaarden of na radiotherapie of behandeling met cytostatica) werken het optreden ervan in de hand.

#### Hysterosalpingografie:

Een lichte koorts (meestal onder 38 °C), van voorbijgaande aard en gepaard met bekkenpijn komt vaak voor.

Episodes van salpingitis of pelviperitonitis zijn gemeld na onderzoek in geval van latente infectie. Weefselreacties zoals granuloom zijn zeldzaam, maar kunnen ernstig zijn, omdat ze geassocieerd zijn met een risico op perforatie.

Gevalen van hypothyreoïdie kunnen ook worden waargenomen, vooral bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie. Na blootstelling van de moeder aan Lipiodol Ultra-Fluide werden bij de foetus tevens schildklierproblemen, met name een krop, gerapporteerd.

De intravasatie van Lipiodol Ultra-Fluide kan zich voordoen tijdens een hysterosalpingografie, met ernstige embolische complicaties in de longen of hersenen als gevolg.

#### Transarteriële chemo-embolisatie

Na een transarteriële chemo-embolisatie kunnen allerhande bijwerkingen worden waargenomen, die meestal samenhangen met de initiële toestand van de lever, de geassocieerde chemotherapie of de procedure zelf.

Bijna altijd kunnen de patiënten een min of meer intens postembolisatie syndroom vertonen met intermitterende pijn in het rechterhypochoonder, koorts, nausea, braken gedurende 1 tot enkele dagen; die symptomen verdwijnen na een symptomatische medische behandeling. Deze reacties kunnen ook worden geïnduceerd door de geneesmiddelen tegen kanker of door de procedure zelf.

Er kunnen echter nog andere complicaties worden waargenomen, die naargelang de ligging in 2 groepen worden ingedeeld:

In de lever:

- tijdelijke leverfunctiestoornissen, leverinsufficiëntie (1%): vooral bij patiënten met een Child B/C of een groot of uitgebreid HCC, decompensatie/verslechtering van de leverfunctie (22%), encefalopathie/coma (2%)
- denken aan een leverabces (0,22%) bij patiënten met een anastomose tussen de galwegen en het spijsverteringskanaal, met daardoor contaminatie van de intrahepatische galwegen door kiemen uit het spijsverteringskanaal
- cholecystitis/galwegnecrose en vorming van een biloma
- leverischemie: 0,17%, vooral in geval van trombose van de vena porta.

Andere complicaties buiten de lever:

- niercomplicaties: nierinsufficiëntie (0,6%); correleert vaak met diabetes, het aantal sessies en de ernst van de leverziekte. Voldoende vochttoediening voor en na elke sessie van chemo-embolisatie kan het risico verlagen
- Longcomplicaties met een acute respiratory distress syndrome (ARDS) en longembolieën (0,7%), longoedeem (1,1%) en pleuritis (1,1%). Patiënten met een rechts-linksshunt in het hart en patiënten met een massieve longembolie lopen een bijzonder hoog risico op optreden van micro-olie-embolieën in de hersenen (zie rubriek 4.4)
- Er zijn zeldzame gevallen van maag-darmbloeding als gevolg van ruptuur van slokdarmvarices gerapporteerd.
- Er kunnen zich ook andere ernstige bijwerkingen geassocieerd met de ongecontroleerde verspreiding van Lipiodol Ultra-Fluide in verschillende organen voordoen, zoals long-, hersen- (potentieel geassocieerd met een herseninfarct) of huidembolieën (potentieel geassocieerd met huidnecrose). Een zware longembolie werd geassocieerd met ernstige complicaties, met name ademnood, longoedeem, pleuravochtuitstorting, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) en pneumopathie.

De systemische bijwerkingen van chemotherapie zoals alopecia en voorbijgaande beenmerginsufficiëntie zijn uitzonderlijk.

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen per systeem-orgaanklasse en volgens de frequentie:: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-orgaanklasse	Vaak (*)	Soms (*)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheid voor jodium	anafylatische reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen			hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroïditis, krop <sup>b</sup>
Zenuwstelselaandoeningen		hemiplegie	hersenenembolie, herseninfarct, leverencefalopathie <sup>a</sup>
Oogaandoeningen			embolie in een arterie van de retina
Bloedvataandoeningen			verergering van lymfoedeem
Bloedaandoeningen		beenmerginsufficiëntie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			longembolie, dyspneu, hoest, longoedeem <sup>a</sup> , pleurale effusie <sup>a</sup> , acute respiratory distress syndrome <sup>a</sup> , pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn	diarree (***) , maag-darmvarices en -ulcera	braken, misselijkheid (**) pancreatitis <sup>a</sup> , ascites <sup>a</sup>
Lever- en galaandoeningen		verhoogd bilirubinegehalte, cholecystitis	trombose van de vena hepatica, biloom <sup>a</sup> , leverfalen <sup>a</sup> , leverinfarct <sup>a</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen	koorts		granuloom, pijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		ulcera, huiduitslag, erytheem, necrose	

Infecties en parasitaire aandoeningen			leverabces <sup>a</sup> , bekkeninfectie, inflammatoire bekkenziekte
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			veneuze intravasatie <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: waargenomen in de context van trans-arteriële chemo-embolisatie en niet waargenomen in de context van lymfografie

<sup>b</sup>: waargenomen in de context van hysterosalpingografie

De frequentie van bijwerkingen bij een lymfografie is niet bekend.

\*Als de frequentie is aangegeven, is die gebaseerd op waarnemingen bij transarteriële chemo-embolisatie.

\*\*zeer frequent als Lipiodol Ultra-Fluide in de truncus coeliacus wordt geïnjecteerd.

\*\*\*zeer frequent als Lipiodol Ultra-Fluide in de arteria mesenterica wordt geïnjecteerd.

### Bijwerkingen bij kinderen

De bijwerkingen van Lipiodol Ultra-Fluide die te verwachten zijn bij kinderen, zijn dezelfde als die bij volwassenen worden gemeld. Hun frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

### **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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03, 1210 Brussel

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Overdosering**

Een overdosering kan respiratoire, cardiale of cerebrale complicaties veroorzaken, die tot de dood kunnen leiden. De frequentie van micro-embolieën kan stijgen in een context van overdosering. De totale toegediende dosis van Lipiodol Ultra-Fluide mag niet hoger zijn dan 20 ml.

De behandeling van een overdosering bestaat uit een symptomatische behandeling en maatregelen om de vitale functies zo snel mogelijk op peil te houden. Ziekenhuizen die onderzoeken met contraststoffen uitvoeren, moeten beschikken over de geneesmiddelen en de materialen die noodzakelijk zijn voor dringende zorg.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: niet wateroplosbaar jodiumhoudend contrastproduct

ATC-code: V08AD01

Lipiodol Ultra-Fluide is een mengsel van geïodideerde ethylesters van vetzuren van papaverzaadolie (vooral van ethylmonoïodostearaat en ethyldiïodostearaat). De jodiumconcentratie bedraagt 480 mg/ml (48 g%). De viscositeit bij 37° C is 25 centipoise.

Bij een klassieke chemo-embolisatie met selectieve injectie in de arteria hepatica kan men met Lipiodol Ultra-Fluide als olieachtige contraststof de procedure visualiseren en controleren dankzij zijn opacifiserende eigenschappen, kan men met Lipiodol Ultra-Fluide als vector antikankergeneesmiddelen vervoeren en afgeven in de noduli van een hepatocellulair carcinoom en kan men met Lipiodol Ultra-Fluide als tijdelijk emboliserend middel bijdragen tot de embolisatie van het bloedvat tijdens de procedure. Aangezien het gaat om een selectieve procedure met injectie in de arteria hepatica, combineert een klassieke chemo-embolisatie het effect van een doelgerichte loco-regionale chemotherapie met ischemische necrose opgewekt door een dubbele (arterio-portale) embolisatie. Dankzij de opacifiserende eigenschappen van Lipiodol Ultra-Fluide en zijn affiniteit voor levertumoren kan men gedurende meerdere maanden na de procedure beeldvormingsonderzoek verrichten voor een doeltreffende follow-up van de patiënt.

Wat betreft hysterosalpingografie, bij vrouwen die langer dan 1 jaar onvruchtbaar waren en die willekeurig werden toegewezen aan hysterosalpingografie met ULTRA FLUIDE LIPIODOL (n = 73) of geen hysterosalpingografie (n = 85), was het zwangerschapspercentage na 6 maanden follow-up 38,4% (28/73) respectievelijk 16,5% (14/85) (p = 0,002) en het levend geboortecijfer was respectievelijk 31,5% (23/73) en 12,9% (11/85) (p = 0,005). Bij vrouwen die langer dan 1 jaar onvruchtbaar waren en die willekeurig werden toegewezen aan hysterosalpingografie met ULTRA FLUIDE LIPIODOL (n = 554) of hysterosalpingografie met in water oplosbaar jodiumcontrastmedium (n=554), was de zwangerschapsfrequentie na 6 maanden follow-up 39,7% (220/554) en 29,1% (161/554) respectievelijk (p < 0,001) en het levend geboortecijfer was respectievelijk 38,8% (214/552) en 28,1% (155/552) (p = 0,005). Een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies toonde een algemene odds ratio (OR) voor zwangerschap gedurende de 6 maanden na de procedure in het voordeel van hysterosalpingografie met LIPIODOL ULTRA FLUIDE: OR 3,47 [95% BI: 1,98 tot 6,08] in vergelijking met geen hysterosalpingografie (p < 0,001, 3 studies, 382 vrouwen) en OR 1,59 [95% BI: 1,28 tot 1,98] in vergelijking met hysterosalpingografie met in water oplosbaar jodiumcontrastmedium (p < 0,001, 4 studies, 1 510 vrouwen).

Het aantal levendgeborenen werd gerapporteerd als een secundair criterium in enkele studies met verschillende duur van follow-up. De algemene Odds Ratio (OR) was ook in het voordeel van hysterosalpingografie met Lipiodol, zonder statistische significantie te bereiken: 2,1 [95% BI 0,87, 5,17] in vergelijking met geen hysterosalpingografie (p=0,100, 3 studies, 1692 vrouwen) en 1,45 [95% BI: 0,99; 2,12] in vergelijking met hysterosalpingografie met in water oplosbaar jodiumcontrastmedium (p=0,055, 5 studies, 3281 vrouwen).

De mechanismen achter deze verschillen zijn niet goed gedefinieerd. De volgende assumpties werden gedaan:

- mechanisch effect: spoelen van de eileiders om het daar aangetroffen vuil te verwijderen;
- "bad"-effect ("bathing-effect") van het endometrium;
- immunologisch effect: remming van peritoneale macrofagen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intralymfatische injectie wordt Lipiodol Ultra-Fluide via het bloed naar de lever en longen getransporteerd waar de vetdruppeltjes vlug afgebroken worden ter hoogte van de longblaasjes, in de milt en in de vetweefsels.

De resorptie van Lipiodol Ultra-Fluide in de verschillende weefsels of lichaamsholtes varieert van enkele dagen tot verschillende maanden of jaren naargelang de injectieplaats. De resorptie verloopt continu en gelijkmatig; het is mogelijk om de aanwezigheid van jodide in de urine op te sporen zolang een opaciteit op de beelden waar te nemen is.

Na selectieve injectie in de arteria hepatica bij transarteriële chemo-embolisatie bij een hepatocellulair carcinoom wordt Lipiodol Ultra-Fluide significant meer geconcentreerd in de tumor dan in het

omgevende gezonde leverweefsel.

Na intra-uteriene injectie van Lipiodol Ultra Fluid bij ratten, wordt de Tmax in het plasma ongeveer 8 uur na toediening bereikt. 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 ontlasting).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De pre-klinische gegevens uit conventionele studies op vlak van single dose toxicologie, genotoxiciteit en reproductie-en ontwikkelingstoxiciteit, hebben geen specifieke risico's voor de mens aan het licht gebracht.

Dierexperimenteel onderzoek wijst op een transplacentaire passage en een sterke excretie van jodium in de moedermelk na intramusculaire injectie van Lipiodol Ultra-Fluide. Bij ratten en konijnen zijn geen embryofoetotoxische of teratogene effecten waargenomen na orale toediening van Lipiodol Ultra-Fluide. Na intra-uteriene injectie bij ratten, migreert Lipiodol Ultra Fluide via de eileiders naar de buikholte waar het wordt geresorbeerd. Intra-uteriene toediening van 96 mg jodium had geen nadelige effecten op een van de gemeten parameters.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Niet van toepassing.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Lipiodol Ultra-Fluide

staat erom bekend om veel kunststoffen op te lossen, bijvoorbeeld polystyreen, polypropyleen, manoleen. Gebruik enkel plasticen toedieningsmiddelen als hun verenigbaarheid met Lipiodol Ultra-Fluide is aangetoond en volg hun gebruiksinstructies nauwkeurig op.

Dit product dient te worden toegediend met toedieningsmiddelen waarvan de verenigbaarheid met Lipiodol Ultra-Fluide is aangetoond. De gebruiksaanwijzing van deze toedieningsmiddelen moet gevolgd worden.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren tussen 15° en 25°C en beschermen tegen licht.

Raadpleeg de vervaldatum vermeld op de verpakking naast "EXP", wat betekent vervallen (maand/jaar) de laatste dag van de vermelde maand.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 1 ampul van 10 ml in glas (type I).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Lipiodol Ultra-Fluide mag worden vermengd met antikankergeneesmiddelen zoals cisplatine, doxorubicine, epirubicine en mitomycine.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Guerbet  
BP57400  
95943 Roissy CDG cedex  
Frankrijk

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

BE017613  
LU: 2009100559  
• 0338441: Doos met 1 ampul van 10 ml

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/06/1962  
Datum van laatste verlenging: 01/06/2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 01/2024