

12. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lipiodol Ultra Fluid, injektionsvæske, opløsning (2care4)**

1. **D.SP.NR**

00866

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Lipiodol Ultra Fluid

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Ethylestere af ioderede fedtsyrer af valmuefrøolie.

Total iodindhold 480 mg/ml.

Dette præparat indeholder ingen hjælpestoffer.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**Ved diagnostisk radiologi:

* + Lymfografi
  + Anvendelse ved hysterosalpingografi til fremstilling af æggelederne hos kvinder der gennemgår udredning for infertilitet

Ved interventionel radiologi:

* + Visualisering, lokalisering i forbindelse med transarteriel kemo-embolisering af hepatocellulært karcinom på et intermediært stadium hos voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Administrationen bør ske ved hjælp af en glassprøjte (se pkt. 6.2)

Lipiodol Ultra Fluid må ikke administreres intravenøst, systemisk intraarterielt eller intrathecalt.

**Ved diagnostisk radiologi:**

Det indgivne volumen (1-20 ml) afhænger af undersøgelsens særlige krav og patientens størrelse.

Bemærk: Patienten skal holdes under observation i mindst 30 minutter.

* + Lymfografi:

Ved lymfografi foregår indgiften ved lymfatisk kanylering. Forud for indgiften kan der injiceres et farvestof for at lokalisere lymfekarrene. Den anbefalede dosering ved lymfografi er 5 til 7 ml til mattering af ekstremiteter ved lymfografi af én ekstremitet (dosis tilpasses patientens højde), dvs. 10 til 14 ml til bilateral pedal lymfografi.

*Pædiatrisk population*

Hos børn skal doseringen reduceres i forhold til barnets højde. Hos småbørn på 1-2 år er en dosis på 1 ml pr. ekstremitet tilstrækkelig. Dosis til børn bør findes gennem omhyggelig monitorering under undersøgelsen. For spædbørn i alderen 0 – 1 år findes ingen data.

*Ældre*

Lægemidlet skal indgives med forsigtighed hos patienter over 65 år med underliggende sygdom af hjertekar-, åndedræts- eller nervesystemet.

Hos ældre patienter med hjerte-lungesvigt skal doseringen tilpasses eller selve undersøgelsen aflyses, idet en del af produktet midlertidigt vil embolisere lungekapillærerne.

*Gentagne administrationer*

Lymfeknuder er sædvanligvis matterede i flere måneder (op til 1 år) efter lymfografi med Lipiodol Ultra Fluid. Af denne grund og for at undgå påvirkning af thyroideafunktionen, hvis en anden bilateral lymfografi er påkrævet hos den samme patient, skal den sædvanligvis udføres minimum 1 år efter den første og med anvendelse af den normale dosering og de samme forholdsregler, der gælder for patienten, som ved den første undersøgelse. I tilfældet af at der er udført lymfografi af den ene ekstremitet og en anden injektion er påkrævet til den anden ekstremitet, anbefales et interval på 1 uge før 2. injektion og dosering som til én ekstremitet bør anvendes.

* + Hysterosalpingografi:

Injicer Lipiodol Ultra Fluid i intervaller af 2 ml i den endometriske kavitet under kontrol af gennemlysning indtil fri passage gennem æggelederne er verificeret.

Det totale volumen, der skal injiceres, afhænger af livmoderkavitetens volumen, normalt ikke over 15 ml.

Dosis af Lipiodol Ultra Fluid til hysterosalpingografi bør holdes så lavt som muligt, for at minimere den potentielle risiko for skjoldbruskkirtel dysfunktion.

Administration i hysterosalpingografi sker ved langsom injektion gennem livmoderhalsen ved hjælp af et kateter eller rør.

Stop injektionen, hvis patienten føler stort ubehag.

Undersøgelsen skal fortrinsvis udføres under den follikulære fase af menstruationscyklus.

*Gentagne administrationer*

Livmoderen og æggestokkene er normalt matterede i adskillige måneder efter en hysterosalpingografi med Lipiodol Ultra Fluid. Af denne grund og for at undgå påvirkning af thyroideafunktionen anbefales det at overholde 1 års interval mellem to intrauterine injektioner med Lipiodol Ultra Fluid.

**Ved interventionel radiologi:**

* + Transarteriel kemoembolisering af hepatocellulært karcinom:

Administration sker ved selektiv intra-arteriel kateterisering af leverarterien. Proceduren bør udføres under typiske forhold for interventionel radiologi med passende udstyr. Dosis af Lipiodol Ultra-Fluid afhænger af læsionens omfang men bør normalt ikke overskride en samlet dosis på 15 ml hos voksne.

Lipiodol Ultra-Fluid kan blandes med kræftlægemidler såsom cisplatin, doxorubicin, epirubicin og mitomycin (se pkt. 6.6).

Vejledninger og forholdsregler for brug af kræftlægemidler skal nøje overholdes.

Vejledningen til blandingen af Lipiodol Ultra Fluid med kræftlægemidlet, se pkt. 6.6.

*Pædiatrisk population*

Virkning og sikkerhed af Lipiodol Ultra-Fluid, til transarteriel kemoembolisering af hepatocellulært karcinom hos børn, er ikke klarlagt.

*Ældre*

Lægemidlet skal indgives med forsigtighed hos patienter over 65 år med underliggende sygdom af hjertekar-, åndedræts- eller nervesystemet.

*Nedsat nyrefunktion*

Lægemidlet skal anvendes med forsigtighed og til patienter med nedsat nyrefunktion eller allerede eksisterende nyresvigt (se pkt. 4.4). Ingen dosisjustering for Lipiodol Ultra Fluid anbefales for patienter med nedsat nyrefunktion.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, Lipiodol Ultra Fluid (estere af ioderede fedtsyrer af valmuefrøolie)

- Manifest hyperthyroidisme

- Patienter med traumatiske skader, nylig hæmoragi eller blødning (risiko for ekstravasation eller emboli)

- Bronkografi (bronkioler og alveoler ville hurtigt blive fyldt)

- Hysterosalpingografi ved graviditet eller akut bækkeninflammation

- Præparatet må ikke administreres intraarterielt, intravenøst eller intrathecalt.

Yderligere kontraindikationer ved anvendelse til interventionel radiologi (transarteriel kemoembolisering):

* Administration i områder af leveren med udvidede galdegange, medmindre der er anlagt dræn.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lipiodol Ultra Fluid må ikke indgives intravenøst, systemisk intra-arterielt eller intrathecalt (se pkt. 4.3).

Der er risiko for overfølsomhed uanset den indgivne dosis.

**Overfølsomhed**

Alle iodholdige kontrastmidler kan bevirke mere eller mindre omfattende overfølsomhedsreaktioner, som kan være livstruende. Disse overfølsomhedsreaktioner er af allergisk art (når de er alvorlige, betegnes de som anafylaktiske reaktioner) eller af ikke-allergisk art. De kan indtræffe øjeblikkeligt (inden for 60 min), eller de kan være forsinkede (indtræffer først op til 7 dage senere). Anafylaktiske reaktioner er øjeblikkelige og kan være dødelige. De er uafhængige af doseringen, kan indtræffe allerede ved første indgift af produktet, og er ofte uforudsigelige.

På grund af risikoen for omfattende reaktioner skal genoplivningsudstyr holdes i umiddelbart beredskab.

Den alvorligste risikofaktor for en øjeblikkelig overfølsomhedsreaktion er en tidligere veldokumenteret kontrastmedium induceret øjeblikkelig overfølsomhedsreaktion. Hvis patienten har haft en sådan reaktion ved brug af Lipiodol Ultra Fluid er det kontraindiceret at bruge Lipiodol Ultra Fluid (se pkt. 4.3).

*Før undersøgelsen:*

- Identificér risikopatienter ved en nøje udspørgen til sygeshistorierne.

- Kortikosteroider og H1-antihistaminer er blevet foreslået som præmedicinering hos patienter, der udviser den højeste risiko for intoleransreaktioner (de, der vides at være intolerante over for et kontrastmiddel). De kan imidlertid ikke forhindre forekomsten af alvorligt eller dødeligt anafylaktisk shock.

*Under hele undersøgelsen er det nødvendigt at sikre følgende:*

- medicinsk overvågning

- konstant veneadgang

*Efter undersøgelsen:*

Efter indgift af kontrastmidlet skal patienten overvåges i mindst 30 minutter, da hovedparten af de alvorlige bivirkninger indtræffer i dette tidsrum.

Patienten skal informeres om mulige forsinkede reaktioner (som kan opstå i op til 7 dage efter indgiften) (se pkt. 4.8).

**Lymfografi**

Hos hovedparten af patienterne forekommer der lungeembolisering efter lymfografi med Lipiodol Ultra Fluid, da en del af produktet midlertidigt vil embolisere lungekapillærerne. Kliniske tegn på en sådan embolisering er sjældne og normalt øjeblikkelige men kan også forekomme forsinket fra nogle få timer til dage, og er normalt af forbigående art. Af denne grund skal doseringen tilpasses eller selve undersøgelsen aflyses hos patienter med nedsat lungefunktion, hjerte-lungesvigt eller eksisterende højresidig overbelastning af hjertet, navnlig hos ældre patienter. Den injicerede dosis Lipiodol Ultra Fluid skal også reduceres efter kemoterapi eller røntgenterapi, idet lymfeknudernes volumen vil være betydeligt reduceret og kun vil optage en lille mængde kontrastmiddel. Radiologisk eller radioskopisk monitorering under injektionen anbefales. Forekomsten af indtrængning i lungerne kan minimeres, såfremt der kan opnås radiografisk bekræftelse af intralymfatisk (snarere end venøs) injektion, og proceduren afbrydes, når midlet bliver synligt i ductus thoracicus, eller tilstedeværelsen af en lymfatisk obstruktion iagttages.

**Transarteriel kemoembolisering**

Transarteriel kemoembolisering anbefales ikke til patienter med dekompenseret levercirrose (Child-Pugh ≥8), fremskreden leversygdom, makroskopisk invasion og/eller ekstrahepatisk spredning af tumoren.

En intra-arteriel procedure via leverarterien kan forårsage irreversibel leversvigt hos patienter med meget dårlig leverfunktion og/eller patienter, som gennemgår flere procedurer tæt på hinanden. En erstatning af mere end 50% levervæv med tumor, et niveau af bilirubin på over 34 µmol/L (2 mg/dl), et niveau af lactatdehydrogenase på over 425 IE/L, et niveau af aspartat-aminotransferase på over 100 IE/L og dekompenseret cirrose, er forbundet med øget mortalitet efter proceduren.

Øsofagusvaricer skal overvåges nøje, da de kan briste umiddelbart efter behandlingen. Hvis der påvises risiko for brist, skal der udføres endoskopisk skleroterapi/ligatur forud for den transarterielle kemoembolisering.

Risiko for superinfektion i det behandlede område forebygges normalt ved administration af antibiotika.

Ioderede kontrastmidler kan forårsage en forbigående forringelse af nyrefunktionen eller forværre en allerede eksisterende nyreinsufficiens. De forebyggende foranstaltninger er som følger:

* Identificér risikopatienter, dvs. patienter med dehydrering eller nyreinsufficiens, diabetes, alvorlig hjertesvigt, monoklonal gammopati (multipelt myelom, Waldenströms makroglobulinæmi), tidligere nyresvigt efter administration af ioderede kontrastmidler, børn under ét år og ældre patienter med atheromatose (se pkt. 4.2).
* Hydrér patienten før og efter undersøgelsen.
* Undgå kombination med nefrotoksiske lægemidler. Kan dette ikke undgås, øges kontrol af nyrefunktionen. Det gælder specielt for aminoglycosider, organiske platinforbindelser, høje doser af methotrexat, pentamidin, foscarnet og visse antivirale midler [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomycin, amphotericin B, immunosuppressiva, såsom cyclosporin eller tacrolimus, ifosfamid.
* Tillad et interval på mindst 48 timer mellem to radiologiske undersøgelser eller injektion af ioderede kontrastmidler, eller udskyd nye undersøgelser eller indgreb, indtil nyrefunktionen er tilbage på det oprindelige niveau.
* Kontroller diabetespatienter, der behandles med metformin, for laktatacidose, ved at overvåge serumkreatinin. Intravaskulær indgift af jodholdige kontrastmidler i forbindelse med radiologiske undersøgelser kan medføre nyresvigt. Det kan fremkalde akkumulering af metformin, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose. Metformin skal derfor seponeres før eller på selve tidspunktet for undersøgelsen og ikke genoptages, før der er gået 48 timer, nyrefunktionen er undersøgt, og den har vist sig at være normal.I en nødsituation, hvis undersøgelsen skønnes nødvendig, skal der træffes forholdsregler, dvs. seponering af metformin, hydrering af patienten, monitorering af nyrefunktionen, og der testes for laktatacidose.
* Kardiovaskulær og/eller pulmonal komorbiditet vurderes, inden den transarterielle kemoemboliseringsprocedure påbegyndes.

**Skjoldbruskkirtlen**

Iodholdige kontrastmidler kan påvirke skjoldbruskkirtelfunktionen på grund af indholdet af frit iod og kan bevirke hyperthyroidisme eller udvikling af hypothyroidisme hos prædisponerede patienter. Risikopatienter er patienter med latent hyperthyroidisme og patienter med funktionel thyreoidea-autonomi. Iodisme forekommer oftere med Lipiodol Ultra Fluid end med vandopløselige organiske iodderivater.

Nyfødte bør overvåges nøje, da der er risiko for hypothyroidisme hos nyfødte, som har modtaget, eller hvis mor har modtaget, Lipiodol Ultra Fluid.

Ved lymfografi mættes skjoldbruskkirtlen med iod i flere måneder, og enhver eksploration af skjoldbruskkirtlen skal udføres forud for den radiologiske undersøgelse.

For at undgå metabolske forstyrrelser skal eventuelle risikofaktorer for skjoldbruskkirtlen vurderes. Er administration af iodholdige kontrastmidler planlagt for risikopatienter, skal skjoldbruskkirtlens funktion vurderes inden undersøgelsen.

**Hysterosalpingografi**

Intravasation af Lipiodol Ultra Fluid kan opstå i løbet af en hysterosalpingografi og kan resultere i alvorlige pulmonære eller cerebrale emboliske komplikationer i timerne efter proceduren. Hysterosalpingografien bør omgående afbrydes i tilfælde af mistanke om eller bekræftet intravasation af Lipiodol Ultra Fluid. Patienten bør monitoreres omhyggeligt for emboliske komplikationer i afdelingen, med sundhedsfagligt tilknyttet personale.

Ved anvendelse i hysterosalpingografi hos patienter, der anses for at være i risiko for hypothyroidisme, bør tyroideafunktionen overvåges nøje og hypothyroidismen kontrolleres i flere måneder efter undersøgelsen. Lipiodol Ultra Fluid dosen bør være så lav som muligt for at minimere den potentielle risiko for problemer med skjoldbruskkirtlen.

Forekomsten af hypothyroidisme hos moderen efter en hysterosalpingografi, kræver efter graviditeten en overvågning af den nyfødtes tyroideafunktion, pga. produktets mulige lange halveringstid (se pkt. 4.6)

**Astma**

Injektionen af Lipidol Ultra Fluid kan forværre astmasymptomer. Hos patienter med ukontrolleret astma må fordele/risici for brug af Lipiodol Ultra Fluid nøje evalueres før behandlingen påbegyndes.

**Emboliske og trombotiske komplikationer**

En ukontrolleret migration af Lipiodol Ultra Fluid i det arteriovenøse system kan inducere midlertidig tillukning af små kar (fedtemboli) i forskellige organer. Tegn på en sådan embolisering er sjælden, som regel øjeblikkelig men kan også være forsinket og opstå efter nogle få timer eller dage og er som regel forbigående. De oftest rapporterede organområder for en sådan hændelse omfatter lungeembolier, cerebrale embolier (som kan føre til cerebralt infarkt) og hudembolier (som kan føre til hudnekrose). Patienterne bør advares om de mulige tegn på emboli og bør kontakte deres læge eller hospital, hvis der opstår symptomer.

**Diverse**

Ved injektion i visse fistler skal der udvises stor forsigtighed for at undgå indtrængning i blodkar med risiko for olieemboli.

Der skal udvises forsigtighed for ikke at injicere produktet i et område, der er påvirket af hæmoragi eller trauma.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Beta-blokkere inkl. ophtalmiske formuleringer, vasoaktive stoffer, angiotensin-konverterende enzymhæmmere, angiotensin-receptorblokkere.

Disse lægemidler reducerer effektiviteten af de kardiovaskulære mekanismer, der kompenserer for forstyrrelser af blodtrykket: lægen skal søge information om patientens brug af anden medicin inden indgift af Lipiodol Ultra Fluid, og genoplivningsudstyr skal være til rådighed.

Interleukin II

Risikoen for at udvikle en eller flere af følgende reaktioner over for kontraststoffer øges i tilfælde af tidligere behandling med interleukin II (intravenøst): udslæt eller, sjældnere, hypotension, oliguri eller endda nyresvigt.

Metformin

Hos diabetespatienter kan intra-arteriel administration af Lipiodol Ultra Fluid forårsage laktatacidose på grund af nedsat nyrefunktion. For patienter, der skal gennemgå en embolisering eller transarteriel kemoembolisering, skal metformin seponeres før undersøgelsen og må tidligst genoptages to dage efter proceduren.

Diuretika Da diuretika kan forårsage dehydrering, er risikoen for akut nyresvigt øget, især når der administreres høje doser af kontrastmidler.   
Forholdsregler ved brug: rehydrering før intra-arteriel administration af Lipiodol Ultra Fluid til trans-arteriel kemo-embolisering.

*Interferens med diagnostiske tests*

Da Lipiodol Ultra Fluid forbliver i kroppen i flere måneder, kan resultaterne af diagnostiske thyroidea-test forvanskes i op til to år efter lymfografien.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen data om brugen af Lipiodol Ultra Fluid vedrørende fertilitet.

Graviditet

Sikkerheden af Lipiodol Ultra Fluid under graviditet er ikke undersøgt. Brugen af Lipiodol Ultra Fluid under graviditet bevirker en overførsel af iod, som sandsynligvis påvirker fosterets skjoldbruskkirtelfunktion. Skønt denne ændring er midlertidig, udgør den en potentiel risiko for hjerneskade og permanent hypothyroidisme og kræver derfor kontrol af skjoldbruskkirtelfunktionen og nøje medicinsk overvågning af den nyfødte.

Lipiodol Ultra Fluid må derfor kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt, og kun under streng medicinsk overvågning.

Lipiodol Ultra Fluid må desuden ikke anvendes til hysterosalpingografi under graviditet eller mistanke om graviditet.

Forekomsten af hypothyroidisme hos moderen efter en hysterosalpingografi, kræver efter graviditeten en overvågning af den nyfødtes tyroideafunktion, pga. produktets mulige lange halveringstid.

Amning

Farmokokinetiske undersøgelser viser en væsentlig udskillelse af iod i modermælken efter intramuskulær indgift af Lipiodol Ultra Fluid. Det er blevet vist, at iod trænger ind i karsystemet via fordøjelsessystemet hos ammede spædbørn, hvilket kan påvirke deres skjoldbruskkirtelfunktion. Såfremt Lipiodol Ultra Fluid skal anvendes, skal amningen derfor afbrydes, eller det nyfødte barns skjoldbruskkirtelfunktion skal kontrolleres i den første uge.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er ikke undersøgt.

**4.8 Bivirkninger**

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme. Disse reaktioner kan medføre et eller flere symptomer, der indtræder samtidigt eller successivt, og omfatter almindeligvis fordøjelses (kvalme, opkastning), respiratoriske (hoste, dyspnø), og/eller kardiovaskulære symptomer, som hver især kan være et advarselstegn om begyndende chok, hvilket i meget sjældne tilfælde kan være dødelige (se også pkt. 4.4).

Der kan også forekomme hypothyroidisme, navnlig hos patienter med subklinisk hypothyroidisme (se også pkt. 4.4).

Ved lymfografi

Der kan iagttages forhøjet temperatur efterfulgt af feber med en temperatur på 38-39 °C i 24 timer efter undersøgelsen.

Olieemboli kan forekomme med eller uden kliniske symptomer. I meget sjældne tilfælde kan de fremstå som egentlig emboli, hvad angår udseende og størrelse. De ses som punktformede eller flade fortætninger på røntgenbilleder af lungerne. Olieemboli forekommer hyppigere efter overdosering af kontrastmidlet eller overdrevent hurtig infusion. De ses oftere ved anatomiske abnormiteter såsom lymfe-vene-fistler eller ved nedsat optagelseskapacitet af lymfeknuderne (hos ældre eller efter stråleterapi eller cytostatisk behandling).

Patienter med højre-til-venstre hjerteshunt og patienter med massiv lungeemboli forårsaget af Lipiodol Ultra Fluid har særlig høj risiko for cerebral olieemboli (se også pkt. 4.4).

Ved hysterosalpingografi

Der optræder ofte forbigående feberreaktioner med temperaturer som regel under 38 °C ledsaget af bækkensmerter. Der er rapporteret om tilfælde af salpingitis eller peritonitis i bækkenet efter undersøgelsen i tilfælde af latent infektion. Vævsreaktioner af granulomtypen er sjældne men kan være alvorlige under undersøgelsen, da de medfører en risiko for perforation.

Efter moderens eksponering for Lipiodol Ultra Fluid, inden graviditeten, er der blevet rapporteret om føtale thyroideaforstyrrelser, herunder føtal struma.

Intravasation af Lipiodol Ultra-Fluid kan opstå i løbet af en hysterosalpingografi og kan resultere i alvorlige pulmonære eller cerebrale emboliske komplikationer.

Ved transarteriel kemoembolisering

Hovedparten af bivirkningerne skyldes ikke Lipiodol Ultra Fluid i sig selv men kræftlægemidlet eller selve emboliseringen.

De hyppigste bivirkninger ved transarteriel kemoembolisering er post-emboliseringssyndrom (feber, mavesmerter, kvalme, opkastning) og forbigående ændringer i leverfunktionen.

Andre alvorlige bivirkninger forbundet med ukontrolleret spredning af Lipiodol Ultra Fluid i forskellige organer kan også opstå, og de omfatter lungeembolier, cerebrale embolier (som kan føre til cerebralt infarkt) eller hudembolier (som kan føre til hudnekrose). Massiv lungeemboli har været forbundet med alvorlige komplikationer, som omfatter dyspnø, lungeødem, pleuraeffusion, akut respiratorisk distress syndrom og pneumonitis.

Bivirkningerne er anført i nedenstående tabel, ordnet efter system-organklasse (SOC) og hyppighed, med følgende retningslinjer: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til 1<1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til 1<1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** |
| **Immunsystemet**  Ikke kendt | Anafylaktoide reaktioner.  Overfølsomhed. |
| **Det endokrine system**  Ikke kendt | Hypothyroidisme.  Hyperthyroidisme,thyroiditis.  Strumab. |
| **Nervesystemet**  Ikke kendt | Rygmarvsskader.  Cerebral emboli.  Cerebralt infarkt.  Hepatisk encefalopatia |
| **Øjne**  Ikke kendt | Retinal arteriel emboli. |
| **Vaskulære sygdomme**  Ikke kendt | Forværring af lymfeødem, rødmen. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Ikke kendt | Dyspnø, hoste, pulmonal emboli, lungeødema, pleural effusiona, akut åndenødssyndroma, pneumonitisa. |
| **Mave-tarm-forstyrrelser**  Ikke kendt | Opkastning, diarré, kvalme, ascitesa, pancreatitisa. |
| **Lever og galdeveje**  Ikke kendt | Levervenetrombose.  Cholecystitisa, bilomaa, leversvigta, leverinfarkta |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Ikke kendt | Smerte.  Granulomer.  Feber. |
| **Undersøgelser**  Ikke kendt | En forbigående Lipiodol-vesikel ses ofte på det radiologiske billede, især efter en høj eller utilstrækkelig dosis.\* |
| **Infektioner og infestationer**  Ikke kendt | Leverabscesa |
| **Lidelser i hud og subkutant væv**  Ikke kendt | Hudnekrosea |
| **Skader, forgiftning og proceduremæssige komplikationer**  Ikke kendt | Venøs intravasationb |

\* Dette er sædvanligvis uden klinisk betydning.

a: i en kontekst med TACE

b: i en kontekst med HSG

Pædiatrisk population

Bivirkningerne i forbindelse med Lipiodol Ultra Fluid forventes at være af samme art som de, der er rapporteret hos voksne. Deres hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan føre til komplikationer i lunger, hjerte eller hjerne, som kan være livsfarlige. Mikroembolier kan forekomme hyppigere ved overdosering. Desuden er der ved overdosering øget risiko for føtal struma.

Den totale indgivne dosis af Lipiodol Ultra Fluid må ikke overskride 20 ml.

Behandlingen af overdosering består af en hurtig iværksættelse af symptomatisk behandling og opretholdelse af alle vitale funktioner. Behandlingssteder, der udfører undersøgelser med brug af kontrastmidler, skal være udstyret med akutmedicin og -udstyr.

**4.10 Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 08 AD 01. Røntgenkontrastmidler, ioderede, ikke-vandopløselige.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

De umættede fedtsyreestere kan optage en betydelig mængde iod hvilket gør dem egnede som kontraststoffer i visse tilfælde.

Når Lipiodol Ultra Fluid anvendes til konventionel transarteriel kemoembolisering (cTACE), ved selektiv injektion i leverarterien, fungerer det som et oliebaseret kontrastmiddel, der gør det muligt at visualisere og styre proceduren. Lipiodol Ultra Fluid tillader også at levere kræftlægemidler selektivt til hepatocellulære carcinomoduler. Lipiodol Ultra Fluid’s matterende egenskaber og tropisme overfor levertumorer gør det muligt at udføre billeddannelse i flere måneder efter proceduren for at opnå en effektiv opfølgning af patienten.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Efter en intralymfatisk injektionfordeler Lipiodol Ultra Fluid sig i de dele af lymfesystemet, der er forbundet med injektionsstedet. Lymfekarrene opnår maksimal kostrast fra injektionstidspunktet til kort tid efter injektionen. Den optimale visualisering og differentiering af lymfeknuderne opnås efter 24-48 timer, men kan detekteres i op til flere måneder efter injektionen. Omkring 25 % af en given dosis optages i lymfeknuderne og fremkalder fremmedlegemereaktion. Oliedråberne bliver allerede efter få dage fagocyteret af makrofager i lymfeknudernes reticulum. Nedbrydningen afhænger blandt andet af makrofagaktiviteten, sygdommens art og patientens alder.

En del af det injicerede kontrastmiddel passerer gennem lymfeknuderne og når ud i kredsløbssystemet via brystgangen (ductus thoracicus). Lipiodol Ultra Fluid indgår i kredsløbet i form af små, vanduopløselige dråber. Disse kan herefter blive siddende i lungekapilærene, hvor de kan forårsage pulmonal mikroemboli. Op til 50-70 % af den administrerede dosis kan forefindes i lungerne efter direkte lymfografi.

Elimination:

Lipiodol Ultra Fluid elimineres fra lungerne ved forskellige processer med en halveringstid på otte dage. Disse processer omfatter: fagocytose af alveolære makrofager, metabolisk omdannelse til natriumiodid og frie fedtsyrer samt fragmentering til mindre dråber med efterfølgende kapillær transport. Disse fagocyteres dernæst af cellerne i det retikuloendoteliale system (RES), hvor de nedbrydes. Nedbrydningsproduktet natriumiodid elimineres hovedsageligt via nyrerne ved glomerulær filtrering, men også via leveren og bygspytkirtlen. I løbet af seks dage genfindes 10 % af den administrerede dosis i urinen.

Efter selektiv injektion i leverarterien med henblik på transarteriel kemoembolisering af hepatocellulært karcinom:

* er Lipiodol Ultra-Fluid væsentligt mere koncentreret i tumoren end i det raske levervæv,
* udskilles Lipiodol Ultra Fluid hovedsagelig i urinen (30-50%, median 42%) i løbet af 8 dage og i mindre grad i galde og afføring (2 og 3% i henholdsvis 4 eller 5 dage).

Lipidol Ultra Fluids metabolisme, efter selektiv intraarteriel injektion, er ikke undersøgt

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelt og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Efter intrauterin injektion hos rotter migrerer Lipiodol Ultra Fluid gennem æggelederne til det peritoneale hulrum, hvorfra det bliver resorberet. Tmax i plasma nås ca. 8 timer efter administration. Halveringstiden i plasma var ca. 18 timer. Efter 7 dage blev 48% af injiceret dosis elimineret (37% i urin, 11% i fæces).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Plastik er ikke egnet til opbevaring af Lipiodol Ultra Fluid.

I mangel af specifikke uforligelighedsstudier må plastikbeholdere og plastiksprøjter ikke anvendes.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage og beskyttet mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Glasampuller.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Lipiodol Ultra Fluid kan blandes med kræftlægemidler såsom cisplatin, doxorubicin, epirubicin og mitomycin.

Vejledning til fremstilling af blanding af Lipiodol Ultra-Fluid og kræftlægemiddel:

* Forbered to sprøjter, der er store nok til at indeholde det totale volumen af blandingen. Den første sprøjte indeholder opløsningen af kræftlægemiddel, den anden sprøjte indeholder Lipiodol Ultra-Fluid.
* Forbind de to sprøjter til en 3-vejs-stophane.
* Bevæg de to sprøjter frem og tilbage 15-20 gange for at opnå en homogen blanding. Det anbefales at trykke på sprøjten med kræftlægemiddel først.
* Fremstil blandingen på anvendelsestidspunktet, og anvend den indenfor 3 timer. Blandingen kan homogeniseres på ny, som beskrevet, hvis nødvendigt.
* Brug en 1 - 3 ml sprøjte til at injicere blandingen i mikrokateteret, når en passende blanding er opnået.

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

68218

1. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. oktober 2023