

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

**LIPIODOL ULTRAFLUIDO, 480 mgI/ml, soluzione iniettabile.**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Contenuto di Iodio pari a.....480 mg/mL  
in miscela di esteri etilici di acidi grassi iodurati di origine vegetale per .....1 mL  
Una fiala da 10 mL contiene.....4800 mg of iodio  
Una fiala da 5 mL contiene.....2400 mg of iodio  
Viscosità a 15°C: 70 cP (centipoise)  
Viscosità a 37°C: 25 cP  
Densità relativa at 15°C: 1.280

Questo medicinale non contiene eccipienti.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### In radiologica diagnostica

Isterosalpingografia

- Linfografia
- Diagnosi delle lesioni epatiche

Diagnosi della diffusione di lesioni maligne, sia epatiche che no, con un'iniezione selettiva arteriosa epatica

##### In radiologica interventistica

- Visualizzazione, localizzazione e selettivizzazione durante la chemioembolizzazione trans-arteriale (TACE) dell'epatocarcinoma (HCC), in uno stadio intermedio, negli adulti
- Embolizzazione con colle chirurgiche

In associazione con colle chirurgiche durante l'embolizzazione vascolare

- Embolizzazione selettiva in combinazione con Histoacryl glue (soprattutto per le malformazioni arterovenose o aneurismi)

#### In endocrinologia

L'impiego di Lipidol nella prevenzione dei disordini da carenza di iodio dovrebbe essere riservato esclusivamente ai paesi in cui non possono essere intrapresi altri metodi di integrazione, in particolare la iodizzazione del sale e / o dell'acqua potabile.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### In radiologica diagnostica

- **Linfografia**

La dose somministrata usualmente varia da 5 a 7 ml, per l'impiego strettamente per via linfatica rigorosa per migliorare la contrastografia in un'estremità (a seconda dell'altezza del soggetto), e passare da 10 a 14 ml per la linfografia bilaterale dei piedi. La dose deve essere ridotta proporzionalmente nei bambini. Nei bambini da 1 a 2 anni, è sufficiente una dose di 1 ml per estremità. secondo le esigenze delle differenti procedure praticate.

- **Diagnosi delle lesioni epatiche**

La dose abituale varia a seconda delle dimensioni delle lesioni, da 2 a 10 ml per paziente. LIPIODOL ULTRA-FLUID viene talvolta miscelato con piccole quantità di agenti di contrasto iodati idrosolubili.

L'imaging deve essere eseguito da 7 a 15 giorni dopo l'iniezione selettiva per consentire l'eliminazione di LIPIODOL ULTRA-FLUID dal fegato non tumorale.

##### Popolazione pediatrica

La dose deve essere ridotta proporzionalmente nei bambini

##### Pazienti con ridotto peso corporeo

La dose deve essere ridotta proporzionalmente in questi casi

##### Anziani

Il prodotto deve essere somministrato con particolare attenzione nei pazienti di età superiore ai 65 anni con patologie concomitanti del sistema cardiovascolare, respiratorio o nervoso. Tenendo presente che parte del prodotto embolizza temporaneamente i capillari polmonari, la dose deve essere adattata nei pazienti anziani con insufficienza cardiorespiratoria o l'esame deve essere annullato.

##### In radiologica interventistica

- **Chemiembolizzazione transarteriosa dell'epatocarcinoma**

La dose di LIPIODOL ULTRA-FLUID dipende dall'entità della lesione, ma di solito non deve superare una dose totale di 15 ml negli adulti

##### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza dell'uso di LIPIODOL ULTRA-FLUID per la chemioembolizzazione trans-arteriosa del carcinoma epatocellulare non sono state stabilite nei bambini.

### Anziani

Il prodotto deve essere somministrato con particolare attenzione nei pazienti di età superiore ai 65 anni con patologie di base del sistema cardiovascolare, respiratorio o nervoso.

- Embolizzazione con colle chirurgiche

La dose di LIPIODOL ULTRA-FLUID per sessione di embolizzazione è determinata in base alla dimensione delle lesioni. La proporzione di LIPIODOL ULTRA-FLUID rispetto all'agente embolizzante liquido può variare dal 20 all'80% ma di solito è una miscela 50/50.

Il volume di iniezione non deve superare i 15 ml.

### In endocrinologia:

Adulti e bambini sopra i 4 anni: 1 ml ogni tre anni.

Bambini di età inferiore a 4 anni: 0,5 ml ogni due anni senza superare i 3 ml.

Nei pazienti con noduli tiroidei, la dose è di 0,2 ml.

### **Metodo di somministrazione**

LIPIODOL ULTRA FLUID deve essere somministrato mediante iniezione lenta o tramite un catetere, utilizzando una siringa di vetro adatta o altri dispositivi di somministrazione comprovati per essere compatibili con LIPIODOL ULTRA-FLUID. Seguire le istruzioni per l'uso di questi dispositivi (vedere la sezione 6.2).

### In radiologia diagnostica:

- Linfografia

Somministrare tramite un catetere inserito in un dotto linfatico. Un colorante può essere prima iniettato per localizzare i linfonodi.

- Diagnosi di lesioni epatiche

Unicamente per via intra-arteriosa

### In radiologia interventistica:

- Embolizzazione chemiopulmonare trans-arteriosa del carcinoma epatocellulare

La somministrazione avviene mediante cateterismo intra-arterioso selettivo dell'arteria epatica. La procedura deve essere eseguita all'interno della specifica procedura di radiologia interventistica con l'attrezzatura appropriata.

LIPIODOL ULTRA-FLUID può essere miscelato con farmaci antitumorali come cisplatino, doxorubicina, epirubicina e mitomicina

Le istruzioni e le precauzioni per l'uso dei farmaci antitumorali devono essere seguite rigorosamente.

Istruzioni per la preparazione della miscela di LIPIODOL ULTRA-FLUID con un farmaco antitumorale:

- Preparare due siringhe abbastanza grandi da contenere il volume totale della miscela. La prima siringa contiene la soluzione antitumorale, la seconda siringa contiene LIPIODOL ULTRA-FLUID.
  - Collegare le due siringhe a un rubinetto a 3 vie.
  - Eseguire da 15 a 20 movimenti avanti e indietro tra le due siringhe per ottenere una miscela omogenea. Si consiglia di iniziare spingendo prima la siringa con il farmaco antitumorale.
  - La miscela deve essere preparata al momento dell'uso e deve essere utilizzata prontamente dopo la preparazione (entro 3 ore). Se necessario durante la procedura di radiologia interventistica, la miscela può essere nuovamente miscelata come sopra descritto.
  - Quando si ottiene una miscela adeguata, utilizzare una siringa da 1 a 3 mL per iniettare nel microcatetere
- La procedura può essere ripetuta ogni 4-8 settimane in base alla risposta del tumore e alle condizioni del paziente.

- Embolizzazione con colle chirurgiche  
Impiego esclusivamente per cateterismo arterioso selettivo.

#### In endocrinologia:

Esclusiva somministrazione intramuscolare.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi di Lipiodol Ultrafluido (miscela di esteri etilici di acidi grassi iodurati di origine vegetale)
- Ipertiroidismo manifesto;
- Pazienti con lesioni traumatiche, recente emorragia o sanguinamento (rischio di stravasamento o di embolia);
- - Broncografia (il liquido riempirebbe rapidamente i bronchioli e gli alveoli).

#### Controindicazioni specifiche in radiologia interventistica

- Chemioembolizzazione stranarteriosa  
Controindica la somministrazione in dotti biliari dilatati, salvo nei casi post-drenaggio.

#### Embolizzazione mediante colle chirurgiche

Non esistono controindicazioni particolari, salvo quelle legate alle peculiarità anatomiche delle strutture da embolizzare, particolarmente in pazienti con trombosi venosa portale.

#### Controindicazioni specifiche per l'uso in endocrinologia:

- Ampio gozzo multinodulare in pazienti di età superiore ai 45 anni, a causa dell'elevato rischio di ipertiroidismo,
- Durante l'allattamento

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### **Linfografia**

In seguito a linfografia con Lipiodol Ultrafluido nella maggior parte dei pazienti si verifica embolizzazione polmonare poiché parte del prodotto va a embolizzare temporaneamente i capillari polmonari. È raro che vi sia evidenza clinica dell'embolizzazione; in tal caso essa si manifesta di solito immediatamente, ma talvolta anche dopo ore o giorni, ed è generalmente di natura transitoria. Per questa ragione nei pazienti con funzione polmonare ridotta, insufficienza cardiorespiratoria o sovraccarico cardiaco destro (in particolare nei pazienti anziani) è necessario adattare la dose o addirittura evitare l'esame. Si raccomanda il monitoraggio radiologico o radioscopico durante l'iniezione. Per minimizzare la possibilità di stravasamento all'interno dei polmoni, praticare l'iniezione intralinfatica (piuttosto che endovenosa) sotto guida radiografica e interrompere la procedura nel momento in cui il mezzo di contrasto diventa visibile nel dotto toracico o si nota la presenza di un'ostruzione linfatica.

##### **Ipersensibilità**

Tutti i mezzi di contrasto iodati, indipendentemente dalla dose somministrata, possono provocare reazioni di ipersensibilità minori o maggiori, potenzialmente letali. Tali reazioni possono essere di natura allergica (e sono note, nella loro manifestazione più grave, come reazioni anafilattiche) o di natura non allergica. Queste ultime possono essere immediate (manifestarsi entro 60 minuti) o ritardate (manifestarsi fino a 7 giorni dopo la somministrazione). Le reazioni anafilattiche sono immediate e possono essere letali. Non sono dose-dipendenti, possono manifestarsi già in occasione della prima somministrazione del prodotto e spesso non è possibile prevederle.

Il rischio di una reazione maggiore comporta la necessità di avere a immediata disposizione l'attrezzatura necessaria per la rianimazione di emergenza.

I pazienti che sono già incorsi in una reazione di ipersensibilità in occasione di una precedente somministrazione di Lipiodol Ultrafluido o che presentano un'anamnesi di ipersensibilità allo iodio, sono a maggior rischio di sviluppare un'altra reazione ad una nuova somministrazione del prodotto, e sono pertanto considerati come pazienti a rischio.

##### **Tiroide**

A causa del contenuto di iodio libero negli agenti di contrasto iodati, possono modificare la funzione tiroidea e causare ipertiroidismo in pazienti predisposti. I pazienti a rischio sono quelli con ipertiroidismo latente o autonomia tiroidea. Lo iodismo si verifica più comunemente con LIPIODOL ULTRA-FLUID che con derivati di iodio organico solubile in acqua.

La linfografia satura la tiroide di iodio per diversi mesi e di conseguenza i test di funzionalità tiroidea devono essere eseguiti prima dell'esame radiologico.

Chemoembolizzazione trans-arteriosa

La chemoembolizzazione trans-arteriosa non è raccomandata nei pazienti con cirrosi epatica scompensata (Child-Pugh  $\geq 8$ ), disfunzione epatica avanzata, invasione macroscopica e / o diffusione extra-epatica del tumore.

Le procedure intra-arteriose epatiche possono causare un'insufficienza epatica irreversibile in pazienti con grave disfunzione epatica e / o sottoposti a strette sessioni multiple. Più del 50% di sostituzione epatica con tumore, livello di bilirubina maggiore di 2 mg / dL, livello di lattato deidrogenasi maggiore di 425 mg / dL, livello di aspartato aminotransferasi maggiore di 100 UI / L e cirrosi scompensata sono stati descritti come associati ad un aumento post-procedurale mortalità.

Le varici esofagee devono essere attentamente monitorate poiché possono rompersi immediatamente dopo il trattamento. Se viene dimostrato il rischio di rottura, la scleroterapia / legatura dell'endoscopio deve essere eseguita prima della procedura di embolizzazione trans-arteriosa chemio.

L'insufficienza renale indotta da mezzo di contrasto iodato deve essere sistematicamente prevenuta da una corretta reidratazione prima e dopo la procedura.

Il rischio di sovra-infezione nell'area trattata è normalmente prevenuto dalla somministrazione di antibiotici.

Embolizzazione con colle chirurgiche

Una reazione di polimerizzazione precoce può verificarsi eccezionalmente tra LIPIODOL ULTRA-FLUID e alcune colle chirurgiche o anche alcuni lotti di colla. Prima di utilizzare nuovi lotti di LIPIODOL ULTRA-FLUID o colla chirurgica, la compatibilità di LIPIODOL ULTRA-FLUID e la colla deve essere testata in vitro

## **Precauzioni per l'uso**

### **Ipersensibilità**

Prima dell'esame:

- Identificare i pazienti a rischio mediante una valutazione accurata dell'anamnesi.
- Nei pazienti che presentano il rischio più elevato di reazioni di intolleranza (anamnesi di intolleranza a un mezzo di contrasto), si suggerisce una premedicazione con corticosteroidi o antistaminici anti-H1. Ciò non garantisce tuttavia che non si verifichi uno shock anafilattico grave o letale.

Durante la procedura, adottare le seguenti misure:

- monitoraggio medico
- accesso venoso permanente

Dopo l'esame:

- Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, il paziente dovrà essere monitorato per almeno 30 minuti, poiché la maggior parte degli effetti indesiderati più gravi si manifesta durante tale arco di tempo.

Il paziente dovrà essere informato che esiste la possibilità di reazioni ritardate (fino a sette giorni dopo la somministrazione) (vedere paragrafo 4.8. Effetti indesiderati).

#### Tiroide

I possibili fattori di rischio per la tiroide devono essere studiati per prevenire disturbi metabolici. Se devono essere somministrati agenti di contrasto iodati a pazienti a rischio, i test di funzionalità tiroidea devono essere eseguiti prima dell'esame

#### Diagnosi di lesioni epatiche

Per questo esame non esistono controindicazioni particolari, salvo quelle legate all'arteriografia selettiva.

#### Asma bronchiale

L'iniezione di Lipiodol Ultrafluido può aggravare i sintomi dell'asma. Nei pazienti con asma destabilizzata dal trattamento, la decisione di utilizzare Lipiodol Ultrafluido deve essere oggetto di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Tiroide

I mezzi di contrasto iodati possono alterare la funzione tiroidea a causa del contenuto di iodio libero, provocando ipertiroidismo nei pazienti predisposti. Sono a rischio i pazienti con ipertiroidismo latente e quelli con autonomia funzionale della tiroide. Lipiodol Ultrafluido provoca iodismo con maggiore frequenza dei derivati organici idrosolubili dello iodio.

Poiché la linfografia satura la tiroide di iodio per vari mesi, è opportuno eseguire eventuali indagini tiroidee prima di effettuare l'esame radiologico.

Per evitare eventuali disturbi metabolici, è necessario determinare i possibili fattori di rischio tiroideo. Se si intende somministrare un mezzo di contrasto iodato a questo tipo di paziente a rischio, occorrerà determinare la funzione tiroidea prima di eseguire l'esame.

#### Chemioembolizzazione

- L'insufficienza renale deve essere sistematicamente prevenuta mediante una corretta reidratazione, prima e dopo chemioembolizzazione. Il rischio di sovrainfezione del focolaio necrotico si previene abitualmente mediante somministrazione di una copertura antibiotica della durata di 3-5 giorni.

- Le varici esofagee devono essere seguite con attenzione, poiché possono rompersi immediatamente dopo il trattamento. In caso d'individuazione del rischio di rottura,

si raccomanda di eseguire una scleroterapia endoscopica prima della terapia a base di Lipiodol Ultrafluido.

- Il trattamento intra-arterioso epatico può provocare progressivamente un'insufficienza epatica irreversibile nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica. Sono stati descritti come associati ad aumentata mortalità a seguito della procedura più del 50% di casi di sostituzione di tessuto epatico con tessuto tumorale, livelli di bilirubina superiori a 2 mg/dL, livelli di lattato deidrogenasi superiori a 425 mg/dL, livelli di aspartato-aminotransferasi superiori a 100 IU/L e cirrosi scompensata.

#### Embolizzazione mediante colle chirurgiche

- L'embolizzazione vascolare mediante agenti liquidi è una tecnica complessa e delicata, riservata a professionisti qualificati, in ambienti medico-chirurgici adatti.

Una reazione di polimerizzazione precoce può verificarsi eccezionalmente tra Lipiodol ultrafluido e alcune colle chirurgiche o alcuni lotti di colla. Prima di utilizzare nuovi lotti di Lipiodol ultrafluido o di colla chirurgica è necessario verificare in vitro la compatibilità tra la colla e il Lipiodol ultrafluido.

#### Chemioembolizzazione/Embolizzazione

I mezzi di contrasto iodati possono provocare un'alterazione transitoria della funzione renale o peggiorare un'insufficienza renale preesistente. Le misure preventive includono:

- Identificare i pazienti a rischio, cioè i soggetti che presentano disidratazione o insufficienza renale, diabete, grave insufficienza cardiaca, gammopatia monoclonale (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom), anamnesi di insufficienza renale in seguito a somministrazione di mezzo di contrasto iodato, bambini di età inferiore a un anno e anziani affetti da ateroma.
- Idratare prima e dopo la procedura.
- Non somministrare in combinazione con farmaci nefrotossici. Qualora ciò non sia evitabile, occorrerà eseguire con maggiore frequenza i test di laboratorio relativi alla funzione renale. I farmaci in questione comprendono agenti aminoglicosidici, composti a base di organoplatino, metotressato in dosi elevate, pentamidina, foscarnet e una serie di agenti antivirali [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomicina, amfotericina B, immunosoppressori (come ciclosporina o tacrolimus e ifosfamida).
- Far trascorrere almeno 48 ore tra due esami radiologici o due procedure con iniezione di mezzo di contrasto iodato, o rinviare qualsiasi nuovo esame finché la funzione renale non sarà tornata ai valori basali.
- Prevenire l'acidosi lattica nei pazienti diabetici trattati con metformina, monitorando i livelli di creatinina sierica. In caso di funzione renale normale: il trattamento con metformina deve essere sospeso prima dell'iniezione del mezzo di contrasto e per almeno le 48 ore successive o fino al ripristino della normale funzione renale. In caso di alterazioni della funzione renale: la metformina è



controindicata. In caso di emergenza: se l'esame deve essere eseguito imperativamente, è necessario adottare delle precauzioni come interrompere la metformina, idratare il paziente, monitorare la funzione renale e i segni di acidosi lattica.

#### Varie

In caso di iniezione in alcuni tipi di fistola, è necessario procedere con molta cautela onde evitare la penetrazione nei canali vascolari e il conseguente rischio di embolia oleosa.

Fare attenzione a non iniettare il prodotto in zone emorragiche o traumatizzate.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Interazioni con medicinali

- Metformina

Nei pazienti diabetici la somministrazione endoarteriosa di Lipiodol Ultrafluido può indurre acidosi lattica, stimolata da una ridotta funzione renale. Nei pazienti che devono sottoporsi a embolizzazione o a chemioembolizzazione, il trattamento con metformina deve essere sospeso durante le 48 ore precedenti l'esame e riavviato 2 giorni dopo l'esame radiologico.

#### Combinazioni da valutare con particolare attenzione

- Betabloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Questi medicinali riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare che agiscono nei disturbi emodinamici. È necessario che il medico tenga presente quest'interazione prima di iniettare Lipiodol Ultrafluido e che abbia a disposizione l'adeguata attrezzatura di rianimazione.

- Diuretici

In caso di disidratazione provocata da diuretici, il rischio di insufficienza renale acuta aumenta, soprattutto se si somministrano dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.

Precauzioni di impiego: reidratare prima di somministrare Lipiodol Ultrafluido per via endoarteriosa (embolizzazione o chemioembolizzazione).

- Interleuchina 2

Il rischio di sviluppare una reazione ai mezzi di contrasto è maggiore nei pazienti precedentemente trattati con interleuchina 2 (per via endovenosa). Le reazioni possono essere rash cutaneo o, più raramente, ipotensione, oliguria o anche insufficienza renale.

#### Interferenza con i test diagnostici

Poiché Lipiodol Ultrafluido resta nell'organismo per vari mesi, i risultati degli esami

diagnostici relativi alla tiroide possono essere falsati fino a due anni dopo la linfografia.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono prove sulla sicurezza del Lipiodol Ultrafluido in gravidanza. L'uso di Lipiodol ultrafluido in gravidanza comporta una cessione di iodio che probabilmente interferisce con la funzione tiroidea del feto. Sebbene questa anomalia sia transitoria, essa ad ogni modo determina potenzialmente rischio di danno cerebrale da ipotiroidismo permanente e quindi richiede il controllo della funzione tiroidea ed un attento monitoraggio medico del neonato.

Pertanto Lipiodol Ultrafluido deve essere utilizzato in gravidanza solo in caso di assoluta necessità e sotto stretto controllo medico.

Inoltre, Lipiodol Ultrafluido non deve essere impiegato in isterosalpingografia in caso di gravidanza accertata o sospetta (vedere sezione 4.3)

##### **Allattamento**

Gli studi di farmacocinetica mostrano una notevole escrezione di iodio nel latte a seguito della somministrazione intramuscolare di Lipiodol Ultrafluido. Può verificarsi un passaggio di iodio nel letto vascolare attraverso il tubo digerente del bambino che potrebbe interferire con la sua funzione tiroidea. Nel caso di somministrazione di Lipiodol Ultrafluido, pertanto, l'allattamento dovrebbe essere interrotto o più frequentemente controllata la funzione tiroidea del neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché la maggior parte degli effetti indesiderati è dose-dipendente, è necessario mantenere il dosaggio più basso possibile.

L'uso di Lipiodol Ultrafluido provoca una reazione da corpo estraneo con la formazione di macrofagi e di cellule giganti da corpo estraneo e l'insorgenza di sinusite catarrale, di plasmocitosi e di conseguenti alterazioni del tessuto connettivo dei linfonodi. Mentre i linfonodi sani riescono a tollerare la ridotta capacità di trasporto, nei linfonodi danneggiati o ipoplastici tali alterazioni possono esacerbare la linfostasi già in atto.

Sono possibili reazioni di ipersensibilità. Tali reazioni possono accompagnarsi a uno o più effetti, che possono presentarsi contemporaneamente o in successione e che comprendono di solito manifestazioni cutanee, respiratorie e/o cardiovascolari, ognuna delle quali può essere il segno anticipatore di uno shock incipiente e, in rarissimi casi, rivelarsi addirittura letale.

#### **In radiologia diagnostica**

- Linfografia:

Un aumento della temperatura seguito da febbre fino a 38 - 39° C potrebbe essere osservato durante le 24 ore successive all'esame.

È possibile la formazione di microemboli oleosi accompagnati o meno da sintomi clinici. In rarissimi casi i microemboli possono essere simili ad emboli organici per forma e dimensioni. Ai raggi X si presentano come opacità puntiformi o piatte nei polmoni. Può verificarsi un aumento transitorio della temperatura. Tali microemboli si osservano con maggiore frequenza in caso di sovradosaggio del mezzo di contrasto o di infusione troppo rapida. La loro formazione è favorita da anomalie anatomiche come fistole linfo-venose o ridotta capacità di captazione linfonodale (negli anziani o in seguito a radioterapia o terapia citostatica).

I pazienti con shunt cardiaco destro-sinistro e quelli con embolia polmonare massiva presentano un particolare rischio di formazione di microemboli oleosi cerebrali.

#### In radiologia interventistica

##### Chemioembolizzazione transarteriosa:

La maggior parte degli effetti indesiderati non è provocata dal Lipiodol Ultrafluido in sé, ma piuttosto dai farmaci chemioterapici utilizzati o dall'embolizzazione stessa.

Gli effetti indesiderati più frequenti dell'embolizzazione sono febbre, dolori addominali, nausea, vomito e alterazioni transitorie della funzione epatica.

- Embolizzazione con colle chirurgiche

Non sono state riportate reazioni avverse specifiche direttamente correlate a LIPIODOL ULTRA-FLUID.

- In endocrinologia:

Ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati sono illustrati nella tabella sottostante, suddivisi in base alla classe di sistemi e organi e alla frequenza, che comprende le seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $1 < 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $1 < 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza: effetti indesiderati</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Patologie endocrine	Non nota: ipotiroidismo, ipertiroidismo, tiroidite

Patologie del sistema nervoso	Non nota: embolia cerebrale
Patologie dell'occhio	Non nota: embolia dell'arteria retinica
Patologie vascolari	Non nota: peggioramento del linfedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: embolia polmonare, dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	Non nota: vomito, diarrea, nausea
Patologie epatobiliari	Non nota: trombosi della vena epatica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: granuloma, febbre, dolore

#### **Reazioni avverse nei bambini**

I tipi di reazioni avverse a LIPIODOL ULTRA-FLUID sono gli stessi di quelli riportati negli adulti. La loro frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

#### **Segnalazione di sospette reazioni avverse**

È importante segnalare sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale. Permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio / rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di dichiarazione nazionale - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) e Centri regionali della rete di farmacovigilanza - Sito web: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (ndr: in Italia la segnalazione è da effettuare tramite il sistema di dichiarazione nazionale dell'Agenzia Italia del farmaco (AIFA) sito web <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>; od i centri loco/regionali della rete di farmacovigilanza)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può provocare complicanze respiratorie, cardiache o cerebrali potenzialmente letali. La formazione di microemboli è più frequente in seguito a sovradosaggio.

La dose di Lipiodol Ultrafluido somministrata non deve superare i 20 ml complessivi.

La gestione del sovradosaggio deve mirare al trattamento immediato dei sintomi e al supporto di tutte le funzioni vitali. I centri che eseguono indagini con mezzi di contrasto devono essere dotati di apparecchiature e farmaci di emergenza.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** mezzo di contrasto radiologico non idrosolubile -  
**CODICE ATC:** V08AD01

Utilizzato nell'embolizzazione chemio-embolica trans-arteriosa mediante iniezione epatica intra-arteriosa selettiva, LIPIODOL ULTRA-FLUID consente, come agente oleoso di contrasto, la visualizzazione e il controllo della procedura grazie alle sue proprietà opacizzanti. Come veicolo, trasporta ed eluisce farmaci antitumorali nei noduli di carcinoma epatocellulare e, come agente embolico transitorio, contribuisce all'embolizzazione vascolare indotta durante la procedura.

Come procedura di iniezione epatica intra-arteriosa selettiva, l'embolizzazione chemio-trans-arteriosa combina l'effetto di un farmaco antitumorale mirato loco-regionale con l'effetto di una necrosi ischemica indotta dall'embolizzazione arterio-portale doppia. Le proprietà opacizzanti e il tropismo di LIPIODOL ULTRA-FLUID per i tumori epatici continuano per diversi mesi, quindi l'imaging post-procedura può essere eseguito per un follow-up efficace del paziente.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Dopo iniezione intralinfatica**

Dopo iniezione intralinfatica, Lipiodol Ultrafluido è trasportato dal sangue nel fegato e nei polmoni dove le gocce lipidiche vengono rapidamente degradate nell'alveolo polmonare, nella milza e nel tessuto adiposo.

Dopo essere stato assorbito dai tessuti e dagli organi di conservazione, il riassorbimento di Lipiodol avviene per un periodo che dura da alcuni giorni a diversi mesi o anni. Questo è continuo e regolare e la presenza di ioduri nelle urine può essere rilevata fintanto che il materiale di contrasto è visibile sulle immagini. Le perdite di iodio della tiroide.

#### **Dopo l'iniezione intramuscolare**

Una parte dell'olio si accumula nel muscolo e nei tessuti adiacenti. Un'altra porzione è deiodinata attraverso la via metabolica, lo iodio viene utilizzato per compensare le perdite di iodio della tiroide.

L'escrezione urinaria di iodio è massiccia e si verifica rapidamente (entro le prime ore dopo l'iniezione) ma continua nei mesi successivi.

L'escrezione urinaria di iodio scende a 50 µg / die negli adulti entro 3-5 anni

#### **Dopo iniezione intrarteriosa selettiva**

Dopo iniezione intrarteriosa selettiva lo iodio viene eliminato principalmente per via urinaria. Il prodotto iodato è notevolmente più concentrato a livello tumorale che nel tessuto circostante, in particolare per quanto riguarda gli epatocarcinomi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso nell'uomo del principio attivo contenuto nel prodotto medicinale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lipiodol Ultrafluido non contiene eccipienti.

### **6.2 Incompatibilità**

La plastica non è adatta per la conservazione di LIPIODOL ULTRA-FLUID. Utilizzare i dispositivi di somministrazione in plastica solo se è stata dimostrata la loro compatibilità con LIPIODOL ULTRA-FLUID e con la più stretta osservanza delle loro istruzioni per l'uso.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare il medicinale al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

Fiale di 5 o 10 mL di vetro tipo I

Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili in commercio.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento.**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**GUERBET**

BP 57400

95943 ROISSY CDG CEDEX

FRANCE

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- 34009 306 217 7 6: 5 mL glass ampoule, 4-unit box
- 34009 306 216 0 8: 10 mL glass ampoule, single-unit box
- 34009 560 350 7 6: 5 mL glass ampoule, 100-unit box
- 34009 560 351 3 7: 10 mL glass ampoule, 50-unit box

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 Marzo 1978

Data dell'ultimo rinnovo: 15 Settembre 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**