

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Joflupaani (^{123}I) ROTOP 74 MBq/ml Injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää joflupaani (^{123}I) 74 MBq viiteaikana (0,07 – 0,13 $\mu\text{g/ml}$ joflupaani).

Kukin 2,5 ml:n yksittäisannos injektio­p­ul­los­sa sisältää 185 MBq joflupaani (^{123}I) (molaarinen aktiivisuusalue 2,5 – 4,5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) viiteaikana.

Kukin 5 ml:n yksittäisannos injektio­p­ul­los­sa sisältää 370 MBq joflupaani (^{123}I) (molaarinen aktiivisuusalue 2,5 – 4,5 $\times 10^{14}$ Bq/mmol) viiteaikana.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 31,6 g/l etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Joflupaani (^{123}I) ROTOP -valmisteen käyttöaiheena on toimivien dopaminergisten hermopäätteiden menetyksen havaitseminen aivojuoviossa:

- Aikuispotilailla, joilla on kliinisesti epäselviä parkinsonismiin viittaavia oireyhtymiä, esimerkiksi potilailla, joilla on varhaisia oireita, apuna essentiaalisen vapinan erottamisessa idiopaattiseen Parkinsonin tautiin, monijärjestelmärappeumaan ja etenevään supranukleaariseen halvaukseen liittyvistä parkinsonismiin viittaavista oireyhtymistä. Joflupaani (^{123}I) ROTOP ei pysty erottamaan Parkinsonin tautia, monijärjestelmärappeumaa ja etenevää supranukleaarista halvausta toisistaan.
- Aikuispotilailla apuna todennäköisen lewynekappaledementian erottamisessa Alzheimerin taudista.
Joflupaani (^{123}I) ROTOP ei pysty erottamaan lewynekappaledementiaa ja Parkinsonin taudin dementiaa toisistaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Joflupaani (^{123}I) ROTOP -valmistetta saa käyttää ainoastaan aikuispotilailla sellaisten lääkäreiden määräyksestä, joilla on kokemusta liikehäiriöiden ja/tai dementian hoidosta. Joflupaani (^{123}I) ROTOP -valmistetta saa käyttää vain pätevä henkilökunta, jolla on asianmukaiset valtuudet radionuklidien käyttöön ja käsittelyyn määrättyssä kliinisessä asetelmassa.

Annostus

Kliininen teho on osoitettu alueella 111 – 185 MBq. Älä ylitä 185 MBq, äläkä käytä, kun aktiivisuus on alle 110 MBq.

Potilaiden on ennen injektiota saatava asianmukaista kilpirauhasen salpaajahoitoa, jotta minimoidaan radioaktiivisen jodin sisäänotto kilpirauhaseen, esimerkiksi siten, että annetaan suun kautta noin 120 mg kaliumjodidia 1 – 4 tuntia ennen Joflupaani (^{123}I) ROTOP -injektiota.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Virallisia tutkimuksia merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Riski-hyötysuhdetta on näiden potilaiden kohdalla pohdittava tarkasti, koska säteilyaltistus saattaa nousta.

Pediatriset potilaat

Joflupaani (^{123}I) ROTOP -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

Joflupaani (^{123}I) ROTOP on käytettävä laimentamattomana. Jotta injektio kohdassa annon aikana mahdollisesti esiintyvä kipu olisi mahdollisimman vähäistä, suosituksena on hidas laskimonsisäinen injektio (vähintään 15 – 20 sekuntia) käsivarren laskimoon.

Kuvantaminen

Kolmesta kuuteen tuntia injektion jälkeen on tehtävä SPECT-kuvannus. Kuvat on otettava gamma-kameralla, jossa on korkean resoluution kollimaattori ja joka on kalibroitu 159 keV photopeakia ja $\pm 10\%$:n energiaikkunaa käyttäen. Otoksia on otettava edullisesti vähintään 120 näkymästä 360 asteen alueelta. Korkean resoluution kollimaattoreissa rotaatiosäteen on oltava muuttumaton, ja se on asetettava mahdollisimman pieneksi (tyypillisesti 11 – 15 cm). Kokeelliset tutkimukset aivojuoviofantomilla viittaavat siihen, että ihanteellisia kuvia saadaan nykyisin käytössä olevilla järjestelmillä, kun käytetään matriisikokoa ja zoomauskerrointa, joilla saadaan pikselikoko 3,5 - 4,5 mm. Ihanteellisia kuvia varten on pulsseja kerättävä vähintään 500 k.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaus (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja laskimonsisäinen hoito aloitettava tarvittaessa. Jotta hätätilanteissa voidaan toimia viipymättä, tarpeellisten lääkevalmisteiden ja tarvikkeiden, kuten intubaatioputken ja hengityskoneen, on oltava välittömästi saatavilla.

Yksilöllinen riski-hyötyarvio

Säteilyaltistuksen on kunkin potilaan kohdalla oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä. Annetun aktiivisuuden on jokaisessa tapauksessa oltava niin matala kuin tarvittavan diagnostisen tiedon saamiseksi kohtuullisin keinoin on mahdollista.

Munuaisten vajaatoiminta / Maksan vajaatoiminta

Virallisia tutkimuksia merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Tietojen puuttuessa joflupaani (^{123}I) ei suositella keskivaikeissa tai vaikeissa munuaisten tai maksan vajaatoimintatapauksissa.

Riski-hyötysuhdetta on näiden potilaiden kohdalla pohdittava tarkasti, koska säteilyaltistus saattaa nousta.

Potilaan valmistelu

Potilaan pitää olla hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista, ja häntä on säteilyn vähentämiseksi kehoitettava tyhjentämään rakkonsa ensimmäisten tutkimusta seuraavien tuntien aikana niin usein kuin mahdollista.

Joflupaani (^{123}I) ROTOP-kuvien tulkinta

Joflupaani (^{123}I) ROTOP-kuvat tulkitaan visuaalisesti striatumin ulkonäön perusteella.

Visuaalisen tulkinnan kannalta optimaalinen rekonstruoitujen kuvien presentaatio on transaksiaalinen leikekuva, joka on samansuuntainen isoaivojen etu- ja takaliittimen (AC-PC, anterior commissure-posterior commissure) linjan kanssa. Se, onko löydös normaali vai epänormaali, arvioidaan tarkastelemalla striataalisen signaalin laajuutta (muodon mukaan) ja voimakkuutta (suhteessa taustaan).

Normaalilöydökselle on tyypillistä, että leikekuvissa näkyy kaksi symmetristä sirpinmuotoista aluetta, joilla on yhtä voimakas kertymä. Epänormaaleissa löydöksissä kertymä on joko epäsymmetrinen tai symmetrinen ja voimakkuudeltaan epätasaisesti jakautunut ja/tai sirppimäisyys puuttuu.

Visuaalisen tulkinnan lisänä voidaan käyttää semikvantitatiivista arviointia CE-merkityllä ohjelmistolla, jolloin striatumin Joflupaani (^{123}I) ROTOP-kertymää verrataan referenssialueen kertymään ja näitä osuuksia verrataan ikään suhteutettuun terveiden tutkittavien tietokantaan. Suhteellisten osuuksien tarkastelusta, kuten vasemman/oikean striatumin Joflupaani (^{123}I) ROTOP-kertymän (symmetrian) tai häntätumakkeen/aivokuorukan kertymän suhteen tarkastelusta, voi olla lisäapua kuvien arvioinnissa.

Semikvantitatiivisia menetelmiä käytettäessä on huomioitava seuraavat asiat:

- Semikvantitatiivista arviointia saa käyttää ainoastaan visuaalisen tulkinnan tukena.
- Arviointiin saa käyttää vain CE-merkittyjä ohjelmistoja.
- CE-merkittyä ohjelmistoa käyttävillä henkilöillä on oltava suoritettuna ohjelmiston valmistajan koulutus ja käyttäjien on noudatettava Euroopan isotooppiäätieteen yhdistyksen (EANM) kuvantamista, rekonstruktioita ja arviointia koskevia ohjeita.
- Tulkitsijan on tehtävä ensin visuaalinen tulkinta ja sen jälkeen semikvantitatiivinen analyysi valmistajan ohjeiden mukaisesti, mukaan lukien kvantitointiprosessin laadunvarmistustarkistukset.
 - Striatumkertymää on verrattava viitealueen kertymään ROI/VOI-tekniikoiden avulla.
 - Vertailua ikään suhteutettuun terveiden tutkittavien tietokantaan suositellaan, jotta voidaan huomioida striataalisen sitoutumisen oletettava väheneminen iän myötä.

- Käytetyt rekonstruktio- ja suodatusasetukset (mukaan lukien attenuaatiokorjaukset) saattavat vaikuttaa semikvantitatiivisiin arvoihin. CE-merkityn ohjelmiston valmistajan suosittelemia rekonstruktio- ja suodatusasetuksia on noudatettava ja niiden on vastattava terveiden tutkittavien tietokannan semikvantifikaatioon käytettyjä vastaavia asetuksia.
- Striataalisen sitoutumisen suhteen (SBR, striatal binding ratio) mukaan mitatun striataalisen signaalin voimakkuus ja epäsymmetrisyys sekä häntätumakkeen ja aivokuorukan välinen suhde antavat objektiiviset numeeriset arvot, jotka vastaavat visuaalisen arvioinnin parametreja ja joista voi olla apua vaikeasti tulkittavissa tapauksissa.
- Jos semikvantitatiiviset arvot ovat ristiriidassa visuaalisen tulkinnan kanssa, on arvioitava, onko kuvan ROI/VOI-alueet määritetty asianmukaisesti, onko kuvan orientaatio oikein ja onko kuvantamisessa ja attenuaatiokorjauksessa käytetty asianmukaisia parametreja. Joissakin ohjelmistopaketeissa on tukea näille prosesseille, mikä vähentää käyttäjistä johtuvaa vaihtelua.
- Lopullisessa arvioissa on aina otettava huomioon sekä visuaaliset että semikvantitatiiviset tulokset.

Erityiset varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 31,6 g/l (4 tilavuus-%) etanolia, eli enimmillään 158 mg per annos, mikä vastaa 4 ml olutta tai 1,6 ml viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ympäristölle mahdollisesti aiheutuvaa vaaraa koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ihmisillä ole tehty.

Joflupaani sitoutuu dopamiinin kuljettajaan. Lääkkeet, jotka sitoutuvat korkealla affiniteetilla dopamiinin kuljettajaan, voivat siksi häiritä joflupaani (¹²³I)-diagnoosia. Näihin kuuluvat amfetamiini, bentsatropiini, bupropioni, kokaiini, matsindoli, metyylifenidaatti, fentermiini ja sertraliini.

Lääkkeisiin, joiden osalta kliinisissä kokeissa on osoitettu, että ne eivät häiritse joflupaani (¹²³I)-kuvannusta, lukeutuvat amantadiini, triheksifenidyyli, budipiini, levodopa, metoprololi, primidoni, propranololi ja selegiliini. Dopamiiniagonistien ja -antagonistien, jotka vaikuttavat postsynaptisiin dopamiinireseptoreihin, ei odoteta häiritsevän joflupaani (¹²³I)-kuvannusta ja siksi niitä voidaan haluttaessa jatkaa. Lääkevalmisteisiin, joiden on eläinkokeissa osoitettu häiritsevän joflupaani (¹²³I)-kuvannusta, lukeutuu pergolidi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radioaktiivisia lääkevalmisteita on tarpeen antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on aina etsittävä tietoa raskaudesta. Jokaisen naisen, jolla kuukautisvuoto on jäänyt väliin, on oletettava olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Epävarmoissa tilanteissa on tärkeää, että säteilyaltistus on pienin mahdollinen, jolla kuvannus voidaan vielä tyydyttävällä tavalla toteuttaa. Vaihtoehtoisia tekniikoita, joihin ei liity ionisoivaa säteilyä, on harkittava.

Raskaus

Tällä valmisteella ei ole tehty lisääntymistoksista tutkimuksia. Raskaana olevilla naisilla tehtäviin radionukliditointimenpiteisiin liittyy myös säteilyannoksia sikiölle. Kun annetaan 185 MBq joflupaania (¹²³I), sikiöön absorboituu 2,6 mGy:n annos. Joflupaani (¹²³I) käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö joflupaani (^{123}I) ihmisen rintamaitoon. Ennen radioaktiivisen lääkevalmisteeseen antoa imettävälle äidille on harkittava, voisiko tutkimusta kohtuullisella tavalla myöhentää, kunnes äiti ei enää imetä lastaan, ja onko radioaktiivinen lääkevalmiste valittu asianmukaisimmalla tavalla, ottaen huomioon, että radioaktiivisuutta erittyy rintamaitoon. Jos antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 3 päivän ajaksi ja rintamaito korvattava äidinmaidonkorvikkeella. Tänä aikana rintamaito on lypsettävä säännöllisesti ja lypsetyt erät on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Joflupaani (^{123}I) ROTOP -valmisteella ei ole tunnettua vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Joflupaanilla (^{123}I) on tunnistettu seuraavat haittavaikutukset.

Hyvin yleiset	($\geq 1/10$)
Yleiset	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinaiset	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinaiset	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinaiset	($< 1/10\ 000$)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Kussakin esiintyvyydsryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä Elinjärjestelmät	Haittavaikutus MedDRA-termi	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalu lisääntynyt	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus, ihon tuntohäiriöt (parestesia), dysgeusia	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Huimaus	Melko harvinainen
Verisuonisto	Verenpaine alentunut	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Oksentelu	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	Eryteema, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, liikkahikoilu	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu injektio kohdassa (voimakas kipu tai polttava tunne pieniin laskimoihin)	Melko harvinainen

	annetun injektion jälkeen)	
	Kuumuuden tunne	Tuntematon

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja saattaa johtaa perinnöllisten virheiden kehittymiseen. Koska tehokas annos on 4,63 mSv, kun annetaan suositeltu enimmäisaktiivisuus 185 MBq, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyyttä pidetään vähäisenä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos annetaan yliannostus säteilyä, potilaaseen absorboitunutta annosta on pienennettävä, kun mahdollista, lisäämällä radionuklidin poistumista elimistöstä tiheällä virtsaamisella ja ulostamisella. On pyrittävä välttämään potilaasta näillä keinoin poistuvan radioaktiivisuuden aiheuttamaa kontaminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet keskushermosto, ATC-koodi: V09AB03.

Koska joflupaania injektoidaan pieniä määriä, Joflupaani (¹²³I) ROTOP -valmisteen laskimonsisäisestä annosta ei odoteta seuraavan farmakologisia vaikutuksia, kun noudatetaan suositeltua annostusta.

Vaikutusmekanismi

Joflupaani on kokaiini johdannainen. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että joflupaani sitoutuu korkealla affiniteetilla presynaptiseen dopamiinin kuljettajaan ja näin radioleimattua joflupaani (¹²³I) voidaan käyttää sijaismarkkerina dopaminergisten nigrostriataalisten neuronien eheyden tutkimisessa. Joflupaani sitoutuu myös serotoniinin kuljettajaan 5-HT-neuroneissa, mutta (noin 10 kertaa) matalammalla sitoutumisaffiniteetilla.

Muun tyyppisestä vapinasta kuin essentiaalisesta vapinasta ei ole kokemusta.

Kliininen teho

Kliiniset tutkimukset lewyntapale dementiaa sairastavilla potilailla

Kliinisessä avaintutkimuksessa, jossa arvioitiin 288 joko lewyntapale dementiaa (144 henkilöä), Alzheimerin tautia (124 henkilöä), verisuonidementiaa (9 henkilöä) tai muuta (11 henkilöä) sairastavaa henkilöä, joflupaani (¹²³I)-kuvien riippumattoman, sokkoutetun silmämääräisen tarkastelun tuloksia verrattiin dementiaa hoidossa ja toteamisessa kokeneiden lääkäreiden tekemään kliiniseen diagnoosiin. Kliininen ryhmittely kuhunkin dementia-ryhmään perustui standardisoituihin ja

kattavaan kliiniseen ja neuropsykiatriseen arvioon. Joflupaani (^{123}I) herkkyysarvot todennäköisen DLB:n erottamisessa non-DLB:stä vaihtelivat 75,0 %:sta 80,2 %:iin ja spesifisyys 88,6 %:sta 91,4 %:iin. Positiivinen ennustearvoalue oli 78,9 % – 84,4 % ja negatiivinen ennustearvoalue 86,1 % – 88,7 %. Analyseissa, joissa sekä mahdollisia että todennäköisiä DLB-potilaita verrattiin non-DLB-dementiapotilaisiin, joflupaani (^{123}I) herkkyysarvot vaihtelivat 75,0 %:sta 80,2 %:iin ja spesifisyys 81,3 %:sta 83,9 %:iin, kun mahdolliset DLB-potilaat laskettiin mukaan non-DLB-potilaisiin. Herkkyys vaihteli 60,6 %:sta 63,4 %:iin ja spesifisyys 88,6 %:sta 91,4 %:iin, kun mahdolliset DLB-potilaat oli laskettu mukaan DLB-potilaisiin.

Kliiniset tutkimukset semikvantitatiivisen tiedon käytöstä kuvien tulkinnan tukena

Semikvantitatiivisen tiedon käytön luotettavuutta visuaalisen tulkinnan tukena analysoitiin neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joissa verrattiin näiden kahden kuvientulkintamenetelmän sensitiivisyyttä, spesifisyyttä ja kokonaistarkkuutta. Näissä neljässä tutkimuksessa (yhteensä $n = 578$) käytettiin CEmerkittyä DaTSCAN-semikvantitointiohjelmistoa. Erot sensitiivisyydessä (kuten parannukset, jotka johtuivat semikvantitatiivisen tiedon käytöstä visuaaliseen tarkastelun tukena) vaihtelivat välillä 0,1 – 5,5 %, erot spesifisyydessä välillä 0,0 – 2,0 % ja erot kokonaistarkkuudessa välillä 0,0 – 12,0 %. Neljästä tutkimuksesta suurimmassa arvioitiin jälkikäteen yhteensä 304:ää DaTSCAN-kuvausta aiemmin tehdyistä faasien 3 tai 4 tutkimuksista. Tutkimuksissa oli mukana potilaita, joilla oli kliinisesti diagnosoitu Parkinson plus -oireyhtymä (PS), ei-PS (pääasiassa essentiaalinen vapina), todennäköinen DLB tai ei-DLB (pääasiassa Alzheimer-dementia). Viisi isotooppiäketieteen erikoislääkäriä, joilla oli vain vähän aiempaa kokemusta DaTSCAN-tulkinnasta, arvioi kuvat kahdesti (ilman DaTQUANT 4.0 -ohjelmiston tuottamaa semikvantitatiivista dataa ja yhdistettynä ohjelmiston tuottamaan dataan) siten, että tulkintojen välillä oli vähintään yksi kuukausi. Tuloksia verrattiin 1 – 3 vuoden kuluttua tehtyihin seurantadiagnooseihin diagnostisen tarkkuuden määrittämiseksi. Sensitiivisyys parani 0,1 % (–6,2 %, 6,4 %) ja spesifisyys 2,0 % (–3,0 %, 7,0 %) (95 %:n luottamusväli). Lisäksi yhdistetyn tulkinnan tulokset yhdistettiin tulkinnan luotettavuuden paranemiseen.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Laskimonsisäisen injektion jälkeen joflupaani (^{123}I) poistuu nopeasti verestä; vain 5 % annetusta aktiivisuudesta jää kokovereen 5 minuuttia injektion jälkeen.

Sisäänotto elimiin

Sisäänotto aivoihin on nopeaa, se saavuttaa noin 7 % injektoidusta aktiivisuudesta 10 minuuttia injektion jälkeen ja putoaa 3 %:iin 5 tunnin kuluttua. Noin 30 % koko aivojen aktiivisuudesta johtuu sisäänotosta aivojuovioon.

Eliminaatio

48 tuntia injektion jälkeen noin 60 % injektoidusta radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan. Ulosteen mukana lasketaan erittyvän noin 14 %.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Farmakokineetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Joflupaani farmakologista turvallisuutta, yksittäisen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuutta tai joflupaani mahdollista karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumasetaatti (pH:n säätämiseen)
Vedetön etanoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tutkimukset ovat osoittaneet, että valmiste on yhteensopiva injektionesteisiin käytettävän veden ja fysiologisen keittosuolaliuoksen kanssa.

6.3 Kesto aika

2,5 ml injektio pullo: 7 tuntia etiketissä mainitusta aktiivisuusviiteajasta.
5 ml injektio pullo: 20 tuntia etiketissä mainitusta aktiivisuusviiteajasta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Radioaktiivisten lääkkeiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia aineita koskevaa kansallista lainsäädäntöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

2,5 ml tai 5 ml liuosta kirkaassa lasi-injektio pullossa (tyyppi I, Ph. Eur.), jonka nimellinen tilavuus on 10 ml ja joka on suljettu butyylikumitulpalla ja metallisetillä. Pakkaus koko on 1 injektio pullo. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radioaktiiviset lääkkeet voi ottaa vastaan, käyttää ja antaa ainoastaan valtuutettu henkilökunta tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Niiden vastaanottamista, säilytystä, käyttöä, siirtämistä ja hävittämistä koskevat toimivaltaisten virkamiesten laatimat asetukset ja/tai myöntämät asianmukaiset luvat.

Radioaktiiviset lääkevalmisteet tulee valmistaa tavalla, joka täyttää sekä säteilyturvallisuusvaatimukset että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaiset aseptiset varotoimenpiteet on otettava käyttöön.

Jos injektio pullo vahingoittuu missään vaiheessa tämän valmisteen valmistuksen aikana, sitä ei saa käyttää.

Valmisteen antamiseen liittyvät toimet on toteutettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen ja käyttäjien kohdistuvan säteilyaltistuksen riski on mahdollisimman pieni. Riittävän suojauksen käyttö on pakollista.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden antoon liittyy muihin henkilöihin kohdistuvia riskejä, jotka voivat aiheutua ulkoisesta säteilystä tai virtsan, oksennuksen jne. läikkymisestä. Sen vuoksi on noudatettava kansallisten säteilysuojusmääräysten mukaisia varotoimia.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ROTOP Radiopharmacy GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden
Saksa
Puh.: +49 (0)351 26 31 01 00
Faksi: +49 (0)351 26 31 03 03
S-posti: service@rotop-pharmaka.de

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38318

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.02.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2022

11. DOSIMETRIA

Jodi-123:n fysikaalinen puoliintumisaika on 13,2 tuntia. Se hajoaa lähettämällä gamma-säteilyä, jonka vallitseva energia on 159 keV, ja 27 keV:n röntgensäteitä.

ICRP 128:n (International Commission on Radiological Protection, 2015) omaksuma joflupaani (¹²³I) biokineettinen malli olettaa, että annetusta aktiivisuudesta 31 % otetaan aluksi sisään maksaan, 11 % keuhkoihin ja 4 % aivoihin. Muun arvellaan jakautuvan tasaisesti jäljellä oleviin elimiin ja kudoksiin. Kaikkien elinten ja kudosten osalta arvellaan, että 80 % erittyy biologisella puoliintumisaikalla 58 tuntia ja 20 % puoliintumisaikalla 1,6 tuntia. Edelleen arvellaan, että kaikkien elinten ja kudosten osalta 60 % injektoidusta aktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 40 % erittyy maha-suolikanavaan. Aktiivisuus erittyy maksasta julkaisun 53 sappirakkomallin mukaisesti (ICRP, 1987), jossa 30 % poistuu sappirakon kautta ja loput siirtyy suoraan ohutsuoleen.

Arviot absorboiduista säteilyannoksista keskimääräisellä aikuispotilaalla (70 kg) laskimonsisäisen joflupaani (¹²³I) -injektion jälkeen on lueteltu alla. Arvot on laskettu olettaen, että virtsarakko tyhjenetään 4,8 tunnin välein ja potilaalle on tehty asianmukainen kilpirauhasen salpaus (jodi-123 tunnetusti emittoi Augerin elektroneja).

Annostelun jälkeen on kannustettava tyhjentämään rakkooa tiheästi, jotta säteilyaltistus on mahdollisimman vähäistä.

Elin	Absorboitunut säteilyannos μGy/MBq
Lisämunuaiset	17,0
Luun pinnat	15,0
Aivot	16,0
Rinnat	7,3
Sappirakon seinämä	44,0
Maha-suolikanava	
Mahalaukun seinämä	12,0

Ohutsuolen seinämä	26,0
Koolonin seinämä	59,0
(Paksusuolen yläosan seinämä)	57,0
(Paksusuolen alaosan seinämä)	62,0
Sydämen seinämä	32,0
Munuaiset	13,0
Maksa	85,0
Keuhkot	42,0
Lihäs	8,9
Ruokatorvi	9,4
Munasarjat	18,0
Haima	17,0
Punainen luuydin	9,3
Sylkirauhaset	41,0
Iho	5,2
Perna	26,0
Kivekset	6,3
Kateenkorva	9,4
Kilpirauhanen	6,7
Virtsarakon seinämä	35,0
Kohtu	14,0
Muut elimet	10,0
Efektiivinen annos	25,0 µSv/MBq

Viite: Annals of ICRP (Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals) julkaisu 128:
A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, 2015

Efektiivinen annos (E), joka 185 MBq:n Joflupaani (¹²³I) ROTOP -injektiosta seuraa, on 4,63 mSv (70 kg:n painoisella henkilöllä). Yllä mainitut tiedot pätevät, kun farmakokineettinen käyttäytyminen on normaalia. Kun munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, efektiivinen annos ja elimiin kulkeutunut säteilyannos saattaa olla suurentunut.

Kun annetaan 185 MBq:n aktiivisuus, tyypillinen säteilyannos kohde-elimessä (aivoissa) on 3 mGy ja tyypilliset säteilyannokset kriittisissä elimissä: maksassa ja koolonin seinämässä vastaavasti 16 mGy ja 11 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Ks. kohta 6.6.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ioflupan (^{123}I) ROTOP 74 MBq/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller ioflupan (^{123}I) 74 MBq vid referenstidpunkten (0,07 till 0,13 $\mu\text{g/ml}$ ioflupan).

En injektionsflaska med en engångsdos på 2,5 ml innehåller 185 MBq ioflupan (^{123}I) (molärt aktivitetsintervall 2,5 till $4,5 \times 10^{14}$ Bq/mmol) vid referenstidpunkten.

En injektionsflaska med en engångsdos på 5 ml innehåller 370 MBq ioflupan (^{123}I) (molärt aktivitetsintervall 2,5 till $4,5 \times 10^{14}$ Bq/mmol) vid referenstidpunkten.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 31,6 g/l etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Ioflupan (^{123}I) ROTOP är indicerat för att detektera förlust av funktionsdugliga dopaminerga nervterminaler i striatum:

- Hos vuxna patienter med kliniskt svårvärderade Parkinsonsyndrom, till exempel patienter med tidiga symtom, för att kunna skilja essentiell tremor från Parkinsonsyndrom relaterade till idiopatisk Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralys. Ioflupan (^{123}I) ROTOP kan inte skilja mellan Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralys.
- Hos vuxna patienter för att kunna skilja sannolik Lewykroppsdemens från Alzheimers sjukdom. Ioflupan (^{123}I) ROTOP kan inte skilja mellan Lewykroppsdemens och demens vid Parkinsons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ioflupan (^{123}I) ROTOP ska endast användas till vuxna patienter som remitterats av läkare med erfarenhet av behandling av rörelsestörningar och/eller demens. Ioflupan (^{123}I) ROTOP ska endast användas av auktoriserad personal med behörighet att använda och hantera radionuklider inom ett visst kliniskt område.

Dosering

Klinisk effekt har visats i intervallet 111 till 185 MBq. Överskrid inte 185 MBq och använd inte när aktiviteten understiger 110 MBq.

Patienter måste genomgå lämplig sköldkörtelblockerande behandling före injektion för att minimera upptaget av radioaktivt jod i sköldkörteln, till exempel genom oral administrering av ca 120 mg kaliumjodid 1 till 4 timmar före injektion av Ioflupan (¹²³I) ROTOP.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Formella studier har inte utförts på patienter med signifikant njur- eller leverfunktionsnedsättning. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nytta-riskförhållandet måste utvärderas noga för dessa patienter eftersom det finns risk för ökad strålningsexponering.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ioflupan (¹²³I) ROTOP för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Patientförberedelser, se avsnitt 4.4.

Ioflupan (¹²³I) ROTOP ska inte spädas. För att minimera risken för smärta vid injektionsstället under administrering rekommenderas långsam intravenös injektion (inte kortare än 15 till 20 sekunder) i en armven.

Bildtagning

Bildtagning med SPECT ska ske mellan tre och sex timmar efter injektion. Bilder ska tas med en gammakamera som är försedd med en kollimator med hög upplösning och kalibrerad för 159 keV fotopeak och ett ± 10 % energifönster. Vinkelsampling ska helst inte vara mindre än 120 bilder över 360 grader. Vid användning av kollimatorer med hög upplösning ska rotationsradien vara konstant och så liten som möjligt (typiskt 11 - 15 cm). Experimentella studier med ett striatumfantom visar att optimal bildkvalitet uppnås om matrisstorlek och zoomfaktorer väljs så att de ger en pixelstorlek på 3,5 - 4,5 mm för de system som för närvarande används. Minst 500 000 counts ska samlas in för att få så bra bilder som möjligt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner förekommer måste administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas och vid behov ska intravenös behandling sättas in. För att kunna sätta in omedelbara akutåtgärder måste de läkemedel och den utrustning (t.ex. endotrakealtub och respirator) som behövs finnas lättillgängliga.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av en sannolik nytta. Den aktivitet som administreras ska alltid vara så låg som möjligt för att erhålla den diagnostiska information som behövs.

Nedsatt njurfunktion/ Nedsatt leverfunktion

Formella studier har inte utförts hos patienter med signifikant njur- eller leverfunktionsnedsättning. Då data saknas rekommenderas inte Ioflupan (^{123}I) till patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Nytta-riskförhållandet måste utvärderas noga för dessa patienter eftersom det finns risk för ökad strålningsexponering.

Patientförberedelser

Patienten ska vara väl hydratiserad innan undersökningen påbörjas och uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Tolkning av Ioflupan (^{123}I) ROTOP bilder

Ioflupan (^{123}I) ROTOP bilder tolkas visuellt, baserat på striatums utseende. Transaxiala snitt parallellt med AC-PC linjen (anterior commissure-posterior commissure) ger en optimal presentation av de rekonstruerade bilderna för visuell tolkning. Att avgöra om en bild är normal eller onormal görs genom att utvärdera graden av upptag (som indikeras av formen) och intensiteten (i jämförelse med bakgrunden) av signalen från striatum.

Normala bilder karaktäriseras av två symmetriska halvmåneformade ytor med samma intensitet. Avvikande bilder är endera asymmetriska eller symmetriska med olika eller minskad intensitet och/eller utan halvmåne-form.

Som ett stöd till den visuella tolkningen av bilderna, kan man göra en semikvantitativ utvärdering med hjälp av CE-märkt mjukvara, där Ioflupan (^{123}I) ROTOP upptaget i striatum jämförs med upptaget i ett referensområde och kvoten (ratio) jämförs mot en åldersjusterad population av friska personer i databasen. Utvärderingen av kvoten (ratio), såsom Ioflupan (^{123}I) ROTOP upptaget i vänster/höger striatum (symmetri) eller caudate/putamen-upptaget, kan ytterligare hjälpa till med bildtolkningen.

Följande försiktighetsåtgärder bör iakttas vid användandet av semikvantitativa metoder:

- Semikvantifiering bör enbart användas som ett komplement till visuell tolkning
- Enbart CE-märkt mjukvara används
- Användarna bör bli utbildade av tillverkaren i användandet av CE-märkt mjukvara och följa EANM's riktlinjer för bildtagande, rekonstruktion och utvärdering
- Användare bör först tolka bilden visuellt och sedan utföra den semikvantitativa analysen i enlighet med tillverkarens instruktioner inklusive kvalitetstest av den kvantitativa processen
 - ROI/VOI tekniker bör användas för att jämföra upptaget i striatum med upptaget i referensområdet
 - Jämförelse mot en åldersjusterad population av friska personer i en databas rekommenderas för att ta hänsyn till en förväntad åldersrelaterad minskning i bindningen till striatum
 - Rekonstruktion och filterinställning som används (inklusive attenueringskorrektion) kann påverka de semikvantitativa värdena. Den rekonstruktion och den filterinställning som rekommenderas av tillverkaren av den CE-märkta mjukvaran bör följas och bör matcha de som användes för semikvantifieringen av den friska populationen i databasen.
 - Intensiteten av signalen från striatum mätt med SBR (striatal binding ratio) och asymmetri och caudate/putamen kvoten (ratio) ger ett objektiva numeriskt värde som korresponderar med de visuella tolkningsparametrarna och kan vara till hjälp vid fall där det är svårt att tolka bilden.
 - Om de semikvantitativa värdena inte överensstämmer med den visuella tolkningen, bör bilden utvärderas när det gäller den lämpliga placeringen av ROI/VOI, korrekt

bildorientering och lämpliga parametrar för bildtagande och attenueringskorrektion bör verifieras. Vissa mjukvaror kan stödja denna process för att minska den variation som beror på operatören.

- Både den visuella avläsningen och de semikvantitativa resultaten bör tas med i den slutliga bedömningen av bilderna.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller 31,6 g/l (4 vol. %) etanol (alkohol) upp till 158 mg per dos, vilket motsvarar 4 ml öl eller 1,6 ml vin. Den låga mängd alkohol som finns i detta läkemedel har ingen märkbar effekt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljöfara finns i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människor.

Ioflupan binder till dopamintransportörer. Läkemedel som binder till dopamintransportörer med hög affinitet kan därför interferera med Ioflupan (^{123}I) vid diagnostisering. Till dessa hör amfetamin, bensotropin, bupropion, kokain, mazindol, metylfenidat, fentermin och sertralin.

Läkemedel som vid kliniska studier inte har visats påverka bildkvaliteten med Ioflupan (^{123}I) inkluderar amantadin, trihexyfenidyl, budipin, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol och selegilin. Dopaminagonister och antagonister som påverkar de postsynaptiska dopaminreceptorerna förväntas inte påverka bildkvaliteten med Ioflupan (^{123}I) och behandling med dessa kan därför vid behov fortsätta. Läkemedel som vid djurstudier inte visats påverka bildkvaliteten med Ioflupan (^{123}I) inkluderar pergolid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När det är nödvändigt att administrera radioaktiva läkemedel till kvinnor i fertil ålder ska information om graviditet alltid inhämtas. Alla kvinnor med utebliven menstruation ska anses vara gravida tills motsatsen har bevisats. I osäkra fall är det viktigt att stråldosen minimeras så långt som möjligt med hänsyn till vad som behövs för att uppnå tillfredsställande bildresultat. Alternativa undersökningsmetoder utan joniserande strålning ska övervägas.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har inte genomförts med detta läkemedel. Undersökningar av gravida kvinnor med radioaktivt märkta substanser innebär att även fostret utsätts för strålning. Administrering av 185 MBq av Ioflupan (^{123}I) resulterar i en absorberad dos till livmodern på 2,6 mGy. Användning av Ioflupan (^{123}I) ROTOP är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är inte känt om Ioflupan (^{123}I) utsöndras i bröstmjölk. Innan ett radioaktivt läkemedel administreras till en ammande kvinna ska det därför övervägas om undersökningen rimligen kan skjutas upp tills kvinnan har slutat amma samt vilket som är det lämpligaste valet av radiofarmaka med avseende på utsöndring av radioaktivitet i bröstmjölken. Om administrering anses vara nödvändigt ska amningen upphöra i 3 dagar och bröstmjölksersättning användas. Under denna tid ska bröstmjölken regelbundet pumpas ut och den utpumpade mjölken ska kasseras.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts. Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ioflupan (¹²³I) ROTOP har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har konstaterats för Ioflupan (¹²³I).

Mycket vanliga	(≥ 1/10)
Vanliga	(≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Sällsynta	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta	(< 1/10 000)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

MedDRA kroppssystem organklass	Biverkning Före dragen term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Ökad aptit	Mindre vanligt
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanligt
	Yrsel, myrkrypningar (parestesi), dysgeusi	Mindre vanligt
Öron och balansorgan	Vertigo	Mindre vanligt
Blodkärl	Sänkt blodtryck	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående, muntorrhet	Mindre vanligt
	Kräkningar	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Erytem, pruritus, utslag, urtikaria, hyperhidros	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället (intensiv smärta eller brännande känsla efter administrering i små vener)	Mindre vanligt
	Värmekänsla	Ingen känd frekvens

Exponering för joniserande strålning är kopplat till uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga missbildningar. Eftersom den effektiva dosen är 4,63 mSv när den maximalt rekommenderade aktiviteten på 185 MBq administreras förväntas sannolikheten vara låg för att dessa biverkningar ska förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt

att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via
webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdos av radioaktivitet ska den absorberade dosen till patienten om möjligt minskas genom att öka eliminering av radionukliden från kroppen genom frekvent urinering och tarmtömning. Vid detta förfarande ska försiktighet iaktas för att undvika kontamination från radioaktivitet som elimineras från patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka, centrala nervsystemet, ATC-kod: V09AB03.

På grund av de små mängder ioflupan som injiceras förväntas inga farmakologiska effekter efter intravenös administrering av Ioflupan (^{123}I) ROTOP vid rekommenderad dosering.

Verkningsmekanism

Ioflupan är en kokainanalog. Studier på djur har visat att ioflupan binder med hög affinitet till presynaptiska dopamintransportörer och därför kan radioaktivt Ioflupan (^{123}I) användas som surrogatmarkör för att undersöka integriteten av dopaminerga nigrostriatala neuroner. Ioflupan binder även till serotonintransportörer på 5-HT-neuroner med lägre (ca 10-faldigt) bindningsaffinitet.

Erfarenhet av andra typer av tremor än essentiell tremor saknas.

Klinisk effekt

Kliniska studier på patienter med Lewykroppsdemens

I en pivotal klinisk prövning som innefattade en utvärdering av 288 försökspersoner med Lewykroppsdemens (DLB, Dementia with Lewy bodies) (144 försökspersoner), Alzheimers sjukdom (124 försökspersoner), vaskulär demens (9 försökspersoner) eller annan typ av demens (11 försökspersoner) jämfördes resultat från en oberoende, blindad visuell granskning av ioflupan (^{123}I)-bilder med den kliniska diagnos som fastställdes av läkare med erfarenhet av behandling och diagnos av demenssjukdomar. Klinisk kategorisering till respektive demensgrupp baserades på en standardiserad och omfattande klinisk och neuropsykiatrisk utvärdering. Sensitivitetsvärdena för ioflupan (^{123}I) när det gäller att skilja sannolik DLB från annan typ av demens än DLB låg i intervallet 75,0 % till 80,2 % och specificiteten i intervallet 88,6 % till 91,4 %. Det positiva prediktiva värdet låg i intervallet 78,9 % till 84,4 % och det negativa prediktiva värdet i intervallet 86,1 % till 88,7 %. Analyser där både möjliga och sannolika DLB-patienter jämfördes med patienter med annan typ av demens än DLB uppvisade sensitivitetsvärden för Ioflupan (^{123}I) i intervallet 75,0 % till 80,2 % och specificitet i intervallet 81,3 % till 83,9 % när möjliga DLB-patienter räknades som patienter med annan typ av demens än DLB. Sensitiviteten låg i intervallet 60,6 % till 63,4 % och specificiteten i intervallet 88,6 % till 91,4 % när möjliga DLB-patienter räknades som DLB-patienter.

Kliniska studier som visar användandet av semikvantitativ information som ett komplement i tolkningen av bilderna

Tillförlitligheten av att använda semikvantitativ information i tillägg till den visuella tolkningen av bilderna, analyserades i fyra kliniska studier där sensitivitet, specificitet och total noggrannhet mellan de två metoderna för bildtolkning jämfördes. I de fyra studierna (totalt n=578), användes CE-märkt DaTSCAN mjukvara för semikvantifiering. Skillnaden (dvs förbättringen när man adderade semikvantitativ information till den visuella tolkningen) blev för sensitivitet mellan 0,1 % och 5,5 %, för specificitet mellan 0,0 % och 2,0 %, och för total noggrannhet mellan 0,0 % och 12,0 %. Den största av dessa fyra studier utvärderade retrospektivt totalt 304 DaTSCAN undersökningar från tidigare utförda fas 3 eller 4 studier, som inkluderade patienter med en klinisk diagnos på parkinsons sjukdom, icke-parkinsons sjukdom (mestadels ET), sannolik Lewy Body-demens, och non-Lewy Body-demens (huvudsakligen alzheimers sjukdom). Fem specialister i nuklearmedicin som hade begränsad erfarenhet av tolkning av DaTSCAN bilder, utvärderade bilderna i 2 omgångar (separat och kombinerat med semikvantitativ data från DaTQUANT 4.0 mjukvara) med åtminstone 1 månad emellan. Dessa resultat jämfördes med patienternas 1 till 3 års uppföljningsdiagnos för att utvärdera den diagnostiska noggrannheten. Förbättringen i sensitivitet och specificitet [med 95 % konfidensintervall] blev 0,1 % [- 6,2 %, 6,4 %] och 2,0 % [-3,0 %, 7,0 %]. Dessutom, blev resultatet av den kombinerade bildtolkningen förknippat med en ökad tilltro till resultaten bland användarna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ioflupan (¹²³I) elimineras snabbt från blodet efter intravenös injektion; endast 5 % av den administrerade aktiviteten återfinns i helblod 5 minuter efter injektion.

Upptag i organ

Upptag i hjärnan sker snabbt och uppgår till ca 7 % av den injicerade aktiviteten 10 minuter efter injektion och minskar till 3 % efter 5 timmar. Ca 30 % av hela aktiviteten i hjärnan kan tillskrivas upptag i striatum.

Eliminering

48 timmar efter injektion har ca 60 % av den injicerade radioaktivitet utsöndrats i urinen, medan utsöndringen i avföring har beräknats vara ca 14 %.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte karaktäriserats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av ioflupan avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet efter enstaka och upprepad dosering samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier för bedömning av karcinogenicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra (för pH-justering)

Natriumacetat (för pH-justering)

Etanol, vattenfri

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Studier har visat att läkemedlet är kompatibelt med vatten för injektionsvätskor och koksaltlösning.

6.3 Hållbarhet

2,5 ml injektionsflaska: 7 timmar efter referenstidpunkten som står angiven på etiketten.

5 ml injektionsflaska: 20 timmar efter referenstidpunkten som står angiven på etiketten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med nationella föreskrifter gällande radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml eller 5 ml lösning i en färglös injektionsflaska av glas (typ I, Ph. Eur.) med en nominell kapacitet på 10 ml, försluten med en butylgummipropp och en metallförsegling. Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i kliniska miljöer avsedda för detta ändamål. Vid mottagning, förvaring, användning, förflyttning och avfallshantering av sådana läkemedel måste gällande bestämmelser följas och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet kan krävas.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som både tillfredsställer strålningssäkerhet och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga sterila försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Om produkten kan anses vara skadad i något skede vid beredning av läkemedlet och dess säkerhet äventyras, ska den inte användas.

Administreringsprocedurerna ska utföras så att kontamineringsrisken av läkemedlet och bestrålning av användarna minimeras. Adekvat skyddsutrustning är obligatoriskt.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för övriga personer, vilket kan komma från extern strålning eller kontaminering från urinspill, kräkningar osv. Strålskyddsåtgärder i enlighet med nationella föreskrifter måste därför vidtas.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ROTOP Radiopharmacy GmbH

Bautzner Landstrasse 400

01328 Dresden

Tyskland

Telefon: +49 (0)351 26 31 01 00

Fax: +49 (0)351 26 31 03 03

E-post: service@rotop-pharmaka.de

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38318

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.02.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.12.2022

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Jod-123 har en fysikalisk halveringstid på 13,2 timmar. Den sönderfaller med emission av gammastrålning med en huvudsaklig energi på 159 keV och röntgenstrålning på 27 keV.

Den biokinetiska modell för ioflupan (^{123}I) som antagits av ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, 2015) räknar med ett initialt upptag på 31 % av den administrerade aktiviteten i levern, 11 % i lungorna och 4 % i hjärnan. Resten antas vara jämt distribuerat i återstående organ och vävnader. För alla organ och vävnader antas att 80 % utsöndras med en biologisk halveringstid på 58 timmar och 20 % med en halveringstid på 1,6 timmar. Det antas vidare att 60 % av den injicerade aktiviteten utsöndras i urinen och att 40 % utsöndras i magtarmkanalen för alla organ och vävnader. Aktivitet i levern utsöndras i enlighet med gallblåsemodellen i publikation 53 (ICRP, 1987), där 30 % elimineras via gallblåsan och resten går direkt in i tunntarmen.

Beräknade absorberade stråldoser hos en genomsnittlig vuxen patient (70 kg) efter en intravenös injektion av Ioflupan (^{123}I) redovisas nedan. De angivna värdena förutsätter urinblåsetömning med 4,8 timmars mellanrum samt lämplig sköldkörtelblockering (det är känt att jod-123 emitterar Auger-elektroner).

Frekvent urinblåsetömning ska uppmuntras efter dosintaget för att minimera strålningsexponering.

Organ	Absorberad stråldos $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$
Binjurar	17,0
Benytor	15,0
Hjärna	16,0
Bröst	7,3
Gallblåsevägg	44,0
Magtarmkanalen	
Bukvägg	12,0
Tunntarmsvägg	26,0
Tjocktarmsvägg	59,0
(Övre tjocktarmsvägg)	57,0
(Nedre tjocktarmsvägg)	62,0
Hjärtvägg	32,0
Njurar	13,0
Lever	85,0
Lungor	42,0
Muskler	8,9
Matstrupe	9,4

Äggstockar	18,0
Bukspottkörtel	17,0
Röd benmärg	9,3
Spottkörtlar	41,0
Hud	5,2
Mjälte	26,0
Testiklar	6,3
Tymus	9,4
Sköldkörtel	6,7
Urinblåsevägg	35,0
Livmoder	14,0
Övriga organ	10,0
Effektiv dos	25,0 μSv/MBq

Ref.: Publication 128 of the Annals of ICRP (Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, 2015)

Effektiv dos (E) efter administrering av en injektion med 185 MBq Ioflupan (^{123}I) ROTOP är 4,63 mSv (för en person som väger 70 kg). Ovanstående data gäller vid normal farmakokinetik. Vid nedsatt njur- eller leverfunktion kan den effektiva dosen och stråldosen till organen öka.

Vid en administrerad aktivitet på 185 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (hjärnan) 3 mGy och de typiska stråldoserna till de kritiska organen lever och tjocktarmsvägg är 16 mGy respektive 11 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Se avsnitt 6.6.