

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MIBG (I-123) injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdessä millilitrassa referenssipäivänä ja aikana:

Iobenguaani(¹²³ I)	74 MBq
Iobenguaanisulfaatti	0,5 mg

Radiokemiallinen puhtaus valmisteeseen kelpoisuusaikana:

Iobenguaani(¹²³ I)	≥ 95 %
Metajodo(¹²³ I)bentsyyliamiini	≤ 0,5 %
Vapaa jodi(¹²³ I)	≤ 5 %

Radionuklidinen puhtaus valmisteeseen kelpoisuusaikana:

¹²³ I	> 99,9 %
¹²¹ Te	≤ 500 Bq/MBq

¹²³I tuotetaan säteilyttämällä rikastettua ksenonia protoneilla.

Vaikuttavan aineen radioaktiivisen isotoopin fysikaalisten ominaisuuksien yhteenveto: ¹²³I.

Fysikaalinen puoliintumisaika 13,2 tuntia.

Tärkeimmät säteilyarvot:

Energia	Osuus (%)
159 keV gamma	83,6

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Gammakuvauksella voidaan paikallistaa sellaiset kudiskasvaimet, jotka ovat embryologisesti peräisin hermoston varhaiskehityksestä. Näitä ovat feokromosytoomat, paraganglioomat, kemodektoomat ja ganglioneurooma.

Neuroblastomien kuvantaminen, levinneisyyden määrittäminen ja hoidon seuranta.

Iobenguaanin kertymän määrittäminen. Eri tautien sensitiivisyys gammakuvauksissa vaihtelee suuresti: feokromosytoomat ja neuroblastoomat näkyvät arviolta 90 %:ssa, karsinoidit 70 %:ssa ja MCT vain 35 %:ssa potilaista.

Lisämunuaisytimen (hyperplasia) ja sydänlihaksen (sympaattinen hermotus) toimintojen tutkimukset.

4.2 Annostus ja antotapa

Iobenguaani(¹²³I) annetaan seuraavan annostusmallin mukaan:

Lapset alle 6 kuukautta: 4 MBq/kg x paino (kork. 40 MBq).
Lapset, 6 kk - 2 vuotta: 4 MBq/kg x paino (väh. 40 MBq).
Yli 2-vuotiaat lapset: osa aikuisen annoksesta suhteutettuna lapsen painoon.
Suositeltava annostus on seuraava:

Paino:	Annos:	Paino:	Annos:	Paino:	Annos:
3 kg	20 MBq	15 kg	76 MBq	35 kg	140 MBq
4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	40 kg	152 MBq
6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	45 kg	162 MBq
8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq	50 kg	176 MBq
10 kg	54 MBq				

Aikuiset: Suositeltava annostus on 80 - 200 MBq, suuremmatkin annokset voivat olla oikeutettuja. Vanhukset eivät tarvitse erityisannostusta.

Iobenguaani(¹²³I) annetaan hitaasti laskimonsisäisenä ruiskeena tai infuusiona. Haluttaessa voidaan annettavaa tilavuutta nostaa laimentamalla (ks. 6.1).

4.3 Vasta-aiheet

Ehdottomia vasta-aiheita ei tunneta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

-¹²³I-iobenguaanin imeytymistä heikentäviksi tiedettyjen tai odotettujen lääkkeiden käyttö on keskeytettävä ennen hoitoa (yleensä neljä biologista puoliintumisaikaa).
- Kilpirauhasen salpaaminen on aloitettava 24 - 48 tuntia ennen ¹²³I-iobenguaanin antamista ja sitä on jatkettava vähintään kolme vuorokautta. Kaliumperkloraatia on käytettävä noin 400 mg/vrk salpaukseen. Kaliumjodidilla, kaliumjodaatilla tai Lugol-liuoksella salvattaessa valmistetta on käytettävä 100 mg jodia/vrk vastaava määrä.

- Annos annetaan hitaana injektiona laskimonsisäisesti, ja injisointiin on käytettävä useita minuutteja.

- Koko kehon gammakuvaus anteriorisesti sekä posteriorisesti ja/tai tarvittavat paikalliskuvat ja/tai SPET-kuvaus on otettava 24 tunnin kuluttua ¹²³I-iobenguaanin antamisesta. Kuvaukset toistetaan tarvittaessa 48 tunnin kuluttua.

- Metajodobentsyyliguanidiinin kertyminen kromafiinigranuloihin voi aiheuttaa teoreettisesti nopeaa noradrenaliinin eritystä, mikä voi aiheuttaa hypertensiokriisin. Siksi potilasta on tarkkailtava keskeytymättä aineen antamisen aikana. ¹²³I-iobenguaani on annettava hitaasti (potilaan annoksen antamiseen on käytettävä vähintään yksi minuutti).

- Tätä radioaktiivista ainetta saavat käyttää ja antaa ainoastaan tähän valtuutetut henkilöt.

- Radioaktiivisten lääkkeiden valmistelussa on huomioitava sekä radioaktiivisuuteen liittyvät turvallisuusmääräykset että farmaseuttiset laatuvaatimukset.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai voidaan odottaa hidastavan tai vähentävän iobenguaanin imeytymistä hermohaarakasvaimiin.

- Nifedipiinin (kalsiumsalpaaja) on ilmoitettu pidentävän iobenguaanin retentioaikaa.

- Imeytymisen havaittiin vähenevän annettaessa potilaalle reserpiiniä, labetalolia, kalsiumsalpaajia (diltiatseemia, nifedipiiniä, verapamiilia), trisyklisiä antidepressiivejä (amitriptyliiniä, imipramiinia ja johdannaisia), sympatomimeetteja (käytetään nasaalidekongestanteissa kuten fenyyliefriinissä, efedriinissä tai fenyylipropanoliamiinissa), kokaiinia tai fentiatsiinia. Näiden lääkkeiden antaminen on lopetettava ennen ¹²³I-iobenguaanin antamista (tavallisesti neljäksi biologiseksi puoliintumisajaksi täydellisen puhdistumisen varmistamiseksi).

4.6 Raskaus ja imetys

Kun radioaktiivisia lääkkeitä on annettava hedelmöittymisikäisille naisille, on yritettävä selvittää aina, onko potilas raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epävarmoissa tilanteissa on tärkeää pitää säteilytaso vain sen suuruisena kuin haluttujen klinisten tietojen saavuttaminen välttämättä edellyttää. On pyrittävä myös harkitsemaan muita teknisiä vaihtoehtoja, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Käytettäessä isotooppimenetelmiä raskaana oleviin naisiin säteily kohdistuu sikiöönkin. Potilaalle saa tehdä raskauden aikana vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, jos edut voidaan olettaa potilaalle ja sikiölle aiheutuvaa vaaraa suuremmiksi.

Ennen kuin imettäville äideille annetaan radioaktiivista lääkevalmistetta, on pyrittävä harkitsemaan, voidaanko tutkimusta siirtää imetyksen loppumiseen asti. Lisäksi on harkittava, onko käytettävä radioaktiivinen valmiste paras ratkaisu ottaen

huomioon aineen erittyminen rintamaitoon. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, on imetys keskeytettävä eikä sitä saa aloittaa uudelleen, ennen kuin maidon säteilytaso on laskenut niin, että lapsen saama säteilyannos on korkeintaan 1 mSv.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Diagnoseissa käytetyt annokset eivät vaikuta ajokykyyn eivätkä laitteiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmennyt poikkeustapauksissa: punotusta, urtikariaa, pahoinvointia, vilunväreitä ja muita anafylaktisen reaktion oireita. Jos lääke annetaan liian nopeasti, voi sydämentykytystä, hengenahdistusta, kuumotusta, ohimenevää korkeaa verenpainetta ja abdominaalikrampeja ilmetä jo lääkettä annettaessa tai välittömästi sen jälkeen. Oireet katoavat noin tunnin kuluessa.

Altistuksen ionisoivalle säteilylle on perustuttava aina kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleviin etuihin. Annettava annos on pidettävä vain niin pienenä kuin halutun diagnoosin tai hoitotuloksen saavuttamiseen välttämättä tarvitaan.

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Nykyisten tutkimusten perusteella näitä haittavaikutuksia ilmenee diagnoseissa käytetyistä alhaisista säteilyannoksista johtuen erittäin harvoin.

Useimmista isotooppilääketieteen tutkimuksista saatava efektiivinen säteilyannos (EDE) on korkeintaan 20 mSv. Suuremmat annokset voivat olla oikeutettuja tietyissä kliinisissä tilanteissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Iobenguaanin yliannostuksen vaikutus johtuu adrenaliinin erittymisestä. Tämä vaikutus on lyhytaikainen ja vaatii toimenpiteitä verenpaineen alentamiseksi. Nopeasti vaikuttavaa adrenergistä alfa-salpaajaa (fentolamiinia) annetaan ruiskeena välittömästi ja sen jälkeen beeta-salpaajaa (propranololia).

Koska aine poistuu kehosta munuaisten kautta, on erittäin tärkeää pitää virtsaneritys mahdollisimman suurena säteilyn vaikutusten vähentämiseksi. Radioisotoopin luonteesta ja käytetyn metajodobentsyyliguanidiinin määrästä johtuen yliannostus on epätodennäköistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

¹²³I-iobenguaani on radioaktiivinen jodipitoinen aralkyyliguanidiini. Sen rakenteessa guanidiiniryhmä on liitetty bentsyyliiryhmään, johon on lisätty jodia. Aralkyyliguanidiinit ovat guanetidiinin tavoin adrenergisiä hermosolujen salpaajia. Adrenergisten hermosolujen ja lisämunuaisytimen kromafiinisolujen samankaltaisuudesta johtuen iobenguaani pystyy sijoittumaan etupäässä lisämunuaisytimeen. Lisäksi esiintyy imeytymistä sydänlihakseen.

5.1 Farmakodynaamikka

ATC-koodi: V09IX

Metajodobentsyyliguanidiinia käytetään eri aralkyyliguanidiineista mieluiten, koska sitä imeytyy maksaan vähiten ja se on stabiilein in vivo, mistä johtuen vapaata jodidia kertyy kilpirauhaseen mahdollisimman vähän.

Iobenguaanin siirtyminen hermostoperäisten solujen solukalvojen läpi on aktiivinen prosessi, kun lääkkeen konsentraatio on alhainen (kuten diagnoosiannoksissa). Kertymismekanismi pystytään estämään antamalla potilaalle inhibiittoreita kuten kokaiinia tai desmetyyli-imipramiinia.

Imeytymisen jälkeen aktiivinen mekanismi siirtää ainakin osan solujen intrasellulaarisesta iobenguaanista varastointigranulaan itse soluissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Iobenguaani erittyy kehosta suurelta osin muuttumattomana munuaisten kautta. 70 - 90 % poistuu virtsan mukana neljässä vuorokaudessa. Virtsasssa on tunnistettu seuraavia metabolisia hajoamistuotteita: radioaktiivista jodidia, radioaktiivista metajodohippuraanihappoa, radioaktiivista hydroksijodo-bentsyyliguanidiinia ja radioaktiivista metajodobentsoehappoa. Näiden aineiden määrä on arviolta 5 - 15 % annetusta annoksesta. Iobenguaanin jakautumismallin mukaan se kertyy alussa nopeasti maksaan (33 % annetusta annoksesta) ja huomattavasti vähemmän keuhkoihin (3 %), sydänlihakseen (0,8 %), pernaan (0,6 %) ja sylkirauhasiin (0,4 %). Koska ¹²³I-iobenguaani kertyy normaaleihin lisämunuaisiin (lisämunuaisytimeen), ne pystytään kuvantamaan. Kertyminen hyperplastisiin lisämunuaisiin on voimakasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla 20 mg/kg on tappava annos. Alhaisemmat annokset (14 mg/kg) aiheuttavat ohimeneviä kliinisen toksisuuden merkkejä. Annettaessa lääkettä rotille toistuvasti laskimonsisäisesti 20 - 40 mg/kg annoksia niissä ilmenee vakavia kliinisen toksisuuden merkkejä. Toistuvat 5 - 20 mg/kg annokset laskimonsisäisesti aiheuttavat mm. hengitysvikoja, mutta ainoaksi pysyväksi vaikutukseksi on osoittautunut heikko maksan ja sydämen painonnousu. Toistuvat 2,5 - 10 mg/kg annokset aiheuttavat koirille kliinisiä oireita, mm. verenpaineen kohoamista, sydämen sykkeen epäsäännöllisyyttä ja pulssin epänormaalia nopeutumista, mutta kaikki oireet olivat luonteeltaan ohimeneviä. Käytetyillä testausmenetelmillä ei saatu merkkejä mutageenisista vaikutuksista. Iobenguaanin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole julkaistu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

MIBG(¹²³I) on vesiliuos, joka sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä, sitruunahappoa, natriumsitraattia, gentisiinihappoa, kuparisulfaattia ja tina(II)sulfaattia. Valmisteen pH on 3,5 - 4,5.

6.2 Yhteensopimattomuudet

MIBG(¹²³I) ei ole yhteensopiva natriumkloridiliuosten kanssa. Kloridi-ionin läsnäolo in vitro saattaa aiheuttaa radiojodin vapautumisen. MIBG(¹²³I) suositellaan laimennettavaksi injektionesteisiin käytettävällä vedellä.

6.3 Kesto aika

MIBG(¹²³I):n kelpoisuusaika on 20 tuntia aktiivisuuden referenssipäivästä ja -ajasta. Aktiivisuuden referenssipäivä ja -aika sekä viimeinen käyttöpäivä on painettu suojan etikettiin sekä lähetyslistaan.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Jos pullon sisältö halutaan jakaa useampaan annokseen, säilytä pullo jääkaapissa ensimmäisen annoksen siirron jälkeen.

Ainetta on säilytettävä kunkin maan radioaktiivisia aineita koskevien määräysten mukaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kumitulpalla suljettu 10 ml lasipullo (tyyppi I, Ph.Eur.), jossa alumiinisuljin.

MIBG(¹²³I) on saatavana seuraavilla aktiivisuuksilla aktiivisuuden referenssiajankohtana:

74 MBq	1 ml:ssa
148 MBq	2 ml:ssa

222 MBq	3 ml:ssa
296 MBq	4 ml:ssa
370 MBq	5 ml:ssa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993 / 15.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2019

11. DOSIMETRIA

Tiedot ICRP:n julkaisusta 53 (Vol. 18: No 1-4, 1987) "Radioaktiivisten lääkkeiden aiheuttama säteilyannos potilaille".

Luetteloon on otettu vain ne elimet, joista lasketaan efektiivinen annos (koko kehon), eli ihmisen seitsemän vakioelintä ja lisäksi ne viisi elintä, jotka saavat suurimmat annokset (merkintänä *).

Absorboitunut säteilyannos annettua annosta kohti (mGy/MBq)

Elin	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Luun pinta	0,01	0,0093	0,015	0,023	0,045
Rinta	0,01	0,0062	0,0098	0,016	0,03
Keuhkot	0,02	0,023	0,032	0,048	0,091
Sukupuolirauhaset					
Munasarjat	0,01	0,01	0,016	0,026	0,047
Kivekset	0,01	0,0073	0,012	0,02	0,038
Luuydin	0,01	0,012	0,017	0,025	0,045
Kilpirauhanen	0,00	0,0062	0,01	0,017	0,031
Lisämunuaiset	0,01	0,015	0,022	0,031	0,051
*Munuaiset	0,01	0,017	0,025	0,036	0,06
*Virtsarakon seinämä	0,07	0,087	0,13	0,19	0,35
*Maksa	0,07	0,089	0,13	0,19	0,34
*Sylkirauhaset	0,02	0,022	0,031	0,045	0,072
*Perna	0,02	0,028	0,043	0,066	0,12
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,02	0,023	0,034	0,05	0,09

Aikuisten efektiivinen annos on 200 MBq annoksella 3,6 mSv.

Yllä esitetyt arvot koskevat normaaleja farmakokineettisiä malleja. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt taudin tai aikaisemman terapian takia, vaikuttava annosekvivalentti ja elimiin kohdistettava säteilytys saattaa lisääntyä.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste voidaan laimentaa injektioneesteisiin käytettävällä vedellä tai 5 % glukoosiliuoksella, jos tilavuuden lisääminen helpottaa antamista.

Radioaktiivisten lääkevalmisteiden aiheuttama ulkoinen säteily tai virtsassa, oksennuksissa jne. seuraavat radioaktiiviset saasteet voivat vaarantaa sivullisia. Siksi kaikissa maissa on noudatettava kansallisia määräyksiä säteilyturvallisuutta koskevista varotoimista.

Jätteet on hävitettävä kunkin maan radioaktiivisia aineita koskevien määräysten mukaan.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.