

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MIBG (I123) 74 MBq/mL oplossing voor injectie
Jobenguaan (¹²³I)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mL bevat 74 MBq jobenguaan (¹²³I) op activiteitsreferentietijdstip en jobenguaan sulfaat 0,5 mg. Jood-123 (¹²³I) vervalt tot stabiel telluur-123 met een halfwaardetijd van 13,2 uur onder emissie van zuivere gammastraling met als belangrijkste energie 159 keV (83,6%) en röntgenstraling van 27 keV.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.
De pH van het product is 4,0 tot 5,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Diagnostische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

- Detectie van neuroendocriene tumoren, zoals feochromocytomen, paragangliomen, chemodectomen en ganglioneuromen.
- Detectie, stagering en het volgen van de therapeutische behandeling van neuroblastomen.
- Evaluatie van de opname van jobenguaan (¹²³I) voor planning van de therapeutische behandeling.
- Functie-onderzoek van het bijniermerg (hyperplasie) en het myocard (sympathische innervatie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen activiteit bedraagt 110-400 MBq op basis van een patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg).

Ouderen

Voor ouderen is geen speciaal doseringsschema vereist.

Nierfunctiestoornis

Zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit is vereist, aangezien bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar moet zorgvuldig worden afgewogen, op basis van de klinische noodzaak en de baten-risicoverhouding in deze patiëntengroep. De toe te dienen activiteiten aan kinderen en volwassenen kunnen worden berekend aan de hand van de EANM-doseringskaart (2016) met de volgende formule:

$A[MBq]_{\text{toegediend}} = \text{baseline-activiteit} \times \text{vermenigvuldigingsfactor}$ (met een baseline-activiteit van 28,0)

Gewicht (kg)	Vermenigvuldigingsfactor	Gewicht (kg)	Vermenigvuldigingsfactor	Gewicht (kg)	Vermenigvuldigingsfactor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52 – 54	11,29
14	3,57	34	7,72	56 - 58	12,00
16	4,00	36	8,00	60 - 62	12,71
18	4,43	38	8,43	64 - 66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Bij zeer jonge kinderen (tot één jaar) is een minimale dosis van 37 MBq nodig voor beeldvorming van voldoende kwaliteit.

De veiligheid en werkzaamheid van MIBG (I123) bij kinderen < 1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Flacon voor multidosering.

MIBG (I123) wordt toegediend als langzame intraveneuze injectie (minimaal 5 minuten) of via een infuus (zie rubriek 4.4 en 4.8). Desgewenst kan het toe te dienen volume door verdunning worden vergroot.

De lage pH van de oplossing kan pijn op de injectieplaats veroorzaken (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen na toediening van MIBG (I123) te flushen met fysiologisch zout.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Vervaardiging van beelden

- *Beeldvorming van neuroendocriene tumoren*: 24 uur na toediening van MIBG (I123): anterieure en posterieure scintigrafie van het hele lichaam

en/of relevante spot beelden en/of SPECT. Deze scans worden eventueel na 48 uur herhaald.

- *Beeldvorming myocard:* 15 min (vroegbeelden) en 4 uur (late beelden) na toediening van MIBG (I123): anterieure planaire beeldvorming van de thorax, eventueel gevolgd door SPECT (single-photon-emission computerized tomography).

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoeligheid of anafylactische reactie

Als overgevoeligheid of een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van het middel direct worden gestopt en indien nodig een intraveneuze behandeling worden gestart. Om in noodgevallen onmiddellijk te kunnen handelen, dienen de noodzakelijke medische producten en apparatuur zoals endotracheale tubes en beademingsapparatuur direct beschikbaar te zijn.

Rechtvaardiging van de persoonlijke baten en risico's

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling te rechtvaardigen zijn door het waarschijnlijke voordeel.

De toegediende activiteit moet altijd de laagst mogelijke dosis zijn waarmee de diagnostische informatie kan worden verkregen.

Patiënten met een stoornis van het sympathische zenuwstelsel

Bij patiënten die lijden aan klinische aandoeningen met invloed op het zenuwstelsel of sympathische systeem, zoals Parkinsonachtige syndromen, kan een verminderde cardiale opname van MIBG (I123) worden gezien zonder dat er sprake is van cardiale pathologie.

Nierfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de baten-risicoverhouding zorgvuldig worden afgewogen, aangezien een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is. Ernstige nierinsufficiëntie kan de beeldvorming verstoren, aangezien jobenguaan (^{123}I) voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2. Zorgvuldige afweging van de indicatie is noodzakelijk, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

- Behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is of verwacht wordt dat ze de opname van MIBG (I123) remmen, moet worden overwogen om de

behandeling te onderbreken, mits dit veilig is voor de patiënt. Gewoonlijk wordt een onderbreking van 5 biologische halfwaardetijden als voldoende beschouwd voor een volledige klaring van het geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

- Om de stralingsdosis op de schildklier te minimaliseren moet de opname van vrij jodide door de schildklier worden voorkomen door de orale toediening van stabiel jodium:

- Bij volwassenen dient schildklierblokkade plaats te vinden ongeveer 1 uur voor de injectie met MIBG (I123), door één toediening van kaliumjodide (130 mg) of kaliumjodaat (170 mg) (zie tabel 1 hieronder).
- Bij jongeren, kinderen en baby's dient schildklierblokkade plaats te vinden door de toediening van kaliumjodide of kaliumjodaat ongeveer 1 uur voor de injectie met MIBG (I123), 's avonds op de dag van de injectie, en op de dag erna (in totaal 3 innames in 2 dagen). Aanbevolen doseringen voor schildklierblokkade zijn gebaseerd op de leeftijdsgroep van de patiënt. (zie tabel 1 hieronder).

Tabel 1. Aanbevolen doses per toediening, voor schildklierblokkade bij jonge kinderen, kinderen, jongeren en volwassenen

Leeftijdsgroep patiënt	Kaliumjodide (mg)	Kaliumjodaat (mg)
Jonge kinderen (1 maand-3 jaar)*	32	42
Kinderen (3-12 jaar)*	65	85
Jongeren (> 12 jaar)*	130	170
Volwassenen**	130	170

* 3 toedieningen nodig in 2 dagen

** slechts één toediening nodig

- Kaliumperchloraat of natriumperchloraat kan worden gebruikt voor patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor jodium.
- Voor baby's en kinderen kan sedatie nodig zijn om het SPECT-onderzoek te kunnen uitvoeren.
- De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord in de eerste uren na de toediening zo vaak mogelijk te plassen, om bestraling te beperken.

Specifieke waarschuwingen

De opname van jobenguaan (¹²³I) in de chromaffine granules zou theoretisch een snelle secretie van noradrenaline kunnen veroorzaken, wat tot een hypertensieve crisis kan leiden. Dit vereist voortdurende bewaking van de patiënt tijdens de toediening. MIBG (I123) moet langzaam worden toegediend (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Paraveneuze injectie moet worden vermeden vanwege het risico op lokale weefselnecrose (zie rubriek 4.8). Injectie dient strikt intraveneus te gebeuren om lokale afzetting van en bestraling met MIBG (I123) te vermijden. In het geval van paraveneuze injectie moet de injectie onmiddellijk worden gestopt en moet de injectieplaats verwarmd en het betreffende lichaamsdeel hoger neergelegd worden. Als er stralingsnecrose optreedt kan chirurgisch ingrijpen nodig zijn.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsrisico's, zie rubriek 6.6.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van sommige geneesmiddelen is bekend dat ze een verminderde opname van iobenguaan (^{123}I) veroorzaken, wat kan leiden tot suboptimale of mogelijk misleidende beeldvormingsresultaten. Met name middelen die – direct of indirect – het transport of de vesiculaire opslag van noradrenaline verstoren, kunnen de opname of retentie van iobenguaan (^{123}I) beïnvloeden.

Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn opgenomen in tabel 2. Deze lijst is niet volledig. De mate van bewijs voor deze interacties varieert: slechts een beperkt aantal is bij patiënten gedocumenteerd, terwijl andere worden ondersteund door in-vitro gegevens, dierstudies of farmacologische overwegingen zonder directe klinische bevestiging.

Indien dit klinisch aangewezen is en veilig voor de patiënt, kan worden overwogen om het gebruik van deze geneesmiddelen vóór de toediening van iobenguaan (^{123}I) te staken. Indien een volledige klaring van het geneesmiddel noodzakelijk wordt geacht, wordt een uitwasperiode van ongeveer vijf biologische halfwaardetijden doorgaans als voldoende beschouwd.

Tabel 2: Geneesmiddelen die de opname van iobenguaan (^{123}I) waarschijnlijk verminderen: indeling in farmacologische klasse en bewijsniveau

Geneesmiddelen klasse	Geneesmiddelen categorie	Geneesmiddelen	Directe NET remming*	Type van bewijs
Antihypertensieve / cardiovasculaire geneesmiddelen	Bètablokkers	Labetalol	ja	Klinisch
	Alfa-adrenerge antagonisten	Fenoxymetamine	neen	Klinisch
	Calciumantagonisten	Nifedipine**	neen	Klinisch
	Adrenerge neuronremmers	Reserpine	neen	Dier
		Guanethidine		Dier
		Bretylium tosylaat		Farmacologisch
Antidepressiva	Tricyclische antidepressiva	Amitriptyline	ja	Klinisch
		Desipramine		Klinisch
		Doxepine		In vitro
		Imipramine		Klinisch
	Serotonine norepinefrine heropname remmers	Milnacipran	ja	Klinisch
	Noradrenerge en specifieke serotonerge antidepressiva	Mirtazapine	neen	Klinisch
Sympathicomimetica	Centrale stimulerende middelen	Cocaine	ja	Klinisch
		Methamfetamine		Dier
		Modafinil		Dier

Geneesmiddelen klasse	Geneesmiddelen categorie	Geneesmiddelen	Directe NET remming*	Type van bewijs
	Sympathicomimetische amines	Efedrine	ja	Klinisch
		Pseudoefedrine		Klinisch
		Fenylpropanolamine		Klinisch
	Alfa-agonisten (decongestiva)	Fenylefrine	neen	Klinisch
		Oxymetazoline		Farmacologisch
		Xylometazoline		Farmacologisch
	Beta-2 agonisten (bronchodilatoren)	Fenoterol		Dier
		Salbutamol		Dier
		Terbutaline		Dier
Analgetica	Opioïde met monoamine effect	Tramadol	ja	In vitro
Anti-parkinson geneesmiddelen	Monoamine Oxidase inhibitor	Selegiline	neen	Klinisch

*Directe NET-remming heeft betrekking op geneesmiddelen die zich binden aan de noradrenalinetransporter en deze remmen of fungeren als substraten die concurreren met noradrenaline voor opname. Geneesmiddelen die de NET-opname indirect beïnvloeden, kunnen dit doen door de afgifte van noradrenaline te moduleren, door vesiculaire uitputting of retentie via receptorgemedieerde effecten of op een andere manier.

** Nifedipine werd in verband gebracht met een verlengde retentie van MIBG.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het nodig is radiofarmaca toe te dienen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, is het belangrijk vast te stellen of ze al dan niet zwanger is. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. Indien wordt getwijfeld over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, een erg onregelmatige cyclus heeft, etc.), moeten alternatieve methoden zonder ioniserende straling (als die er zijn) worden aangeboden aan de patiënt.

Zwangerschap

Procedures met radionucliden die bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, brengen met zich mee dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap mogen alleen noodzakelijke onderzoeken worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico voor moeder en foetus.

Borstvoeding

Vóór de toediening van een radiofarmacon aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden afgewogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld totdat de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en wat met het oog op de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk het meest geschikte radiofarmacon is.

Jobenguaan (^{123}I) wordt gedeeltelijk uitgescheiden in de moedermelk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding 3 dagen worden onderbroken en de afgekolde melk worden weggegooid.

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

MIBG (I123) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel staan de bijwerkingen gesorteerd naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerkingen*	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactische reacties	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Tijdelijke hypertensie Overmatig blozen	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, buikkramp Misselijkheid Braken	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Huiduitslag Erytheem	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatspijn Lokaal oedeem Injectieplaatsreactie Het heet hebben Koude rillingen	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Stralingsnecrose (na paraveneuze geneesmiddeltoediening)	Niet bekend

* *Bijwerkingen verkregen uit spontane rapportages*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Catecholaminecrisis

Als het geneesmiddel te snel wordt toegediend, kunnen hartkloppingen, tachycardie, dyspneu, een gevoel van warmte, tijdelijke hypertensie, pijn en kramp in de buik optreden, tijdens of direct na toediening (zie rubriek 4.2 en 4.4). Deze symptomen verdwijnen binnen een uur.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid kan optreden, zoals blozen, huiduitslag, erytheem, urticaria, misselijkheid, koude rillingen en andere symptomen van anafylactische reacties (zie rubriek 4.4).

Injectieplaatsreactie door paraveneuze toediening

Er zijn lokale paraveneuze toedieningen gemeld, die lokale weefselreacties kunnen veroorzaken, zoals injectieplaatspijn, lokaal oedeem en stralingsnecrose (zie rubriek 4.4).

Algemeen advies

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontwikkelen van erfelijke afwijkingen. Aangezien bij de maximaal aanbevolen activiteit van 400 MBq de effectieve dosis 5,2 mSv is, is de kans dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting klein.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Dit product mag alleen worden gebruikt in een ziekenhuisomgeving door bevoegd personeel. Er bestaat daarom alleen een theoretische kans op overdosering.

In geval van toediening van een stralingsoverdosis van MIBG (I123) dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis zo mogelijk te worden verlaagd door het radionuclide door middel van geforceerde diurese en frequente lediging van de blaas sneller uit het lichaam te verwijderen.

Het effect van een overdosis van MIBG (I123) is het gevolg van het vrijkomen van adrenaline. Dit effect is van korte duur en vereist ondersteunende maatregelen gericht op het verlagen van de bloeddruk: direct een injectie met een snelwerkende alfa-adrenerge blokker (fentolamine) gevolgd door een bètablokker (propranolol). Vanwege de renale uitscheidingsweg is handhaving van de grootst mogelijke urinestroom noodzakelijk om de stralingsinvloed te beperken.

MIBG (I123) is niet dialyseerbaar. Het kan nuttig zijn de toegediende effectieve dosis te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostisch radiofarmacon, tumordetectie.
ATC-code: V09IX01.

Werkingsmechanisme

Jobenguaan (^{123}I) is een radiogejodeerd aralkylguanidine. De structuur bevat de guanidinegroep van guanethidine gekoppeld aan een benzylgroep waarin jodium is ingebracht. Evenals guanethidine zijn de aralkylguanidines adrenerge neuronblokkers. Door de functionele overeenkomst tussen adrenerge neuronen en de chromaffine cellen van het bijniermerg stapelt jobenguaan (^{123}I) zich bij voorkeur in het merg van de bijnieren. Daarnaast vindt lokalisatie in het myocard plaats.

Van de verschillende aralkylguanidines heeft jobenguaan (^{123}I) de voorkeur vanwege zijn minimale opname in de lever en zijn optimale stabiliteit *in vivo*, met als gevolg de kleinst mogelijke opname van het vrijgekomen jodide in de schildklier.

Farmacodynamische effecten

In de chemische concentraties die voor diagnostisch onderzoek worden gebruikt, lijkt jobenguaan (^{123}I) geen farmacodynamische activiteit te vertonen. Maar door jobenguaan (^{123}I) kan er meer norepinefrine uit chromaffine granules vrijkomen, waardoor een voorbijgaande episode van hypertensie ontstaat (zie ook rubriek 4.4).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie en opname door organen

Het distributiepatroon van jobenguaan (^{123}I) vertoont een snelle eerste opname in de lever (33% van de toegediende dosis) en veel minder in de longen (3%), het myocard (0,8%), de milt (0,6%) en de speekselklieren (0,4%). Opname in normale bijnieren (bijniermerg) kan tot visualisatie met jobenguaan (^{123}I) leiden. Hyperplastische bijnieren vertonen een sterke opname.

Het transport van jobenguaan (^{123}I) via de celmembranen van cellen afkomstig van de neurale lijst is een actief proces wanneer de concentratie van het middel laag is (zoals in diagnostische doses). Het opnamemechanisme kan door de toediening van remmers, zoals cocaïne en desipramine, worden geremd.

Na opname wordt door een actief transportmechanisme ten minste een deel van het intracellulaire jobenguaan (^{123}I) naar de opslaggranules binnen de cellen verplaatst.

Eliminatie

Jobenguaan (^{123}I) wordt grotendeels onveranderd door de nieren uitgescheiden. 70-90% van de toegediende doses wordt binnen 4 dagen teruggevonden in de urine. De volgende metabole afbraakproducten werden

teruggevonden in de urine: radioactief jodium, radiogejodeerd metajodohippuurzuur, radiogejodeerd hydroxyjodobenzylguanidine en radiogejodeerd metajodobenzoëzuur. Deze stoffen representeren ongeveer 5-15% van de toegediende dosis.

Halfwaardetijd

De effectieve halfwaardetijd is 11,4 uur.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek bij patiënten met een nierfunctiestoornis is niet in beeld gebracht.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor honden vormt 20 mg/kg een letale dosis. Lagere doseringen (14 mg/kg) veroorzaken voorbijgaande klinische symptomen van toxiciteit. Herhaalde intraveneuze toediening van 20-40 mg/kg aan ratten veroorzaakt verschijnselen van ernstige klinische toxiciteit. Herhaalde intraveneuze toediening van 5-20 mg/kg aan ratten had weliswaar gevolgen, waaronder ademnood, maar de effecten op lange termijn omvatten slechts een geringe gewichtstoename van lever en hart. Herhaalde toediening van 2,5-10 mg/kg aan honden had wel klinische gevolgen, waaronder verhoogde bloeddruk en afwijkingen van de hartfrequentie en de voortplanting van de hartpuls, maar alle symptomen waren van voorbijgaande aard.

Dit middel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

In de gebruikte proefopstellingen kon geen mutageen effect worden aangetoond.

Onderzoek naar carcinogeen potentieel op de lange termijn is niet uitgevoerd. Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren is tot op heden niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat, natriumcitraat dihydraat en water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

6.3. Houdbaarheid

MIBG (¹²³I) oplossing voor injectie vervalt 20 uur na het activiteitsreferentiedatum en -tijdstip (ART). Het activiteitsreferentietijdstip en de vervaldatum staan vermeld op het etiket van de verpakking.

Na eerste onttrekking van een dosis aan de injectieflacon: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) in de originele verpakking en binnen 8 uur gebruiken,

zonder de uiterste houdbaarheidstijd te overschrijden.

De chemische en fysische stabiliteit na eerste onttrekking is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C - 8°C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen en onttrekken het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet boven 25°C bewaren.

Voor bewaarcondities na eerste onttrekking van een dosis aan de injectieflacon, zie rubriek 6.3.

Opslag van radiopharmaceutica moet in overeenstemming zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

10 mL glazen flacon (Type 1, Ph.Eur) afgesloten met een broombutyl rubber stop en gefelst met een aluminium felskap. De glazen injectieflacon wordt geleverd in een loden afscherming.

MIBG (^{123}I) oplossing voor injectie wordt geleverd in de volgende hoeveelheden activiteit op activiteitsreferentiedatum en -tijdstip:

74 MBq in 1 mL

148 MBq in 2 mL

222 MBq in 3 mL

296 MBq in 4 mL

370 MBq in 5 mL

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen door daartoe bevoegde personen in specifieke klinische omstandigheden in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, toepassing, transport en afvoer ervan vallen onder de reglementen en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen van zowel de beveiliging tegen straling als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De juiste aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens de bereiding van het product blijkt dat de flacon al

eerder geopend is geweest, mag het niet worden gebruikt

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op besmetting van het middel en bestraling van de gebruikers wordt geminimaliseerd. Adequate stralingsafscherming is verplicht.

Het gebruik van radiofarmaca levert een risico op voor derden in de vorm van besmetting of uitwendige straling via gemorste urine, braaksel of andere lichaamsvloeistoffen. Daarom moeten voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

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

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 57736

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 1995
Datum van laatste verlenging: 29 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4,5 en 5.2: 10 september 2026.

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig van ICRP-publicatie nr. 80, *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*, en worden berekend aan de hand van de volgende aannamen:

De retentie in het gehele lichaam wordt beschreven door halfwaardetijden van 3 uur (0,36) en 1,4 dag (0,63), met een kleine fractie (0,01) die achterblijft in de lever. Aangenomen wordt dat de schildklier geblokkeerd is. De aanwezigheid in het gehele lichaam is 9,97 uur.

Onderstaande gegevens gelden bij normale farmacokinetiek. Als de nierfunctie gestoord is door ziekte of door eerdere therapie, zouden het effectieve dosisequivalent en de stralingsdosis waaraan de organen worden blootgesteld hoger kunnen zijn.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blaas	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Botoppervlakken	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Hersenen	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Mamma	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Galblaas	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
<i>Maag-darmkanaal:</i>					
Maag	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Dunne darm	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Colon	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(Bovenste deel dikke darm)	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058)
(Onderste deel dikke darm)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043)
Hart	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Nieren	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Lever	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Longen	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Spieren	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Oesofagus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovaria	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Pancreas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Rood beenmerg	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Huid	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Milt	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testes	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Schildklier	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Uterus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Overige organen	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

De effectieve dosis na de toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 5,2 mSv.

Bij een toegediende activiteit van 400 MBq is de stralingsdosis op de doelorganen, de bijnieren, 6,8 mGy en de stralingsdosis op de kritische organen (lever en blaas) respectievelijk 26,8 mGy en 19,2 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Dit geneesmiddel is klaar voor gebruik. Maar het product kan verdund worden met water voor injectie of met een oplossing van 5% glucose als een groter volume gewenst is om de toediening te vereenvoudigen.

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. De injectieflacons mogen nooit worden geopend. Na desinfectie van de stop moet de oplossing via de stop worden opgetrokken met een spuit voor enkelvoudige dosering voorzien van geschikte stralingsafscherming en een steriele wegwerpnald, óf met behulp van een goedgekeurd automatisch toedieningssysteem.

Als de integriteit van de flacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).