

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Sodium Iodide (I131) Capsules T, 37 MBq - 7400 MBq na datum kalibracije, kapsula, tvrda

INN: natrijum-jodid [¹³¹I]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži natrijum-jodid [¹³¹I], rastvor aktivnosti: 37 MBq - 7400 MBq na datum kalibracije.

Jod-131 ima vreme poluraspada od 8,02 dana. Raspada se emitujući gama zračenje od 365 keV (81%), 637 keV (7,3%) i 284 keV (6,0%) i beta zračenje maksimalne energije od 606 keV do stabilnog Ksenona-131.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza 23 mg, natrijum 63,5 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Transparentna tvrda kapsula sa praškom bele do braon boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Sodium Iodide (I131) Capsules T indikovano je za primenu u:

- terapiji Graves-ove bolesti, toksične multinodularne strume ili autonomnih nodusa,
- terapiji papilarnih i folikularnih karcinoma štitaste žlezde uključujući i metastatske bolesti.

Terapija lekom Sodium Iodide (I131) Capsules T se često kombinuje sa hirurškim intervencijama i sa tireostaticima.

4.2. Doziranje i način primene

Ovaj lek treba da primenjuju samo ovlašćeni zdravstveni radnici u nuklearno-medicinskim centrima (videti odeljak 6.6).

Doziranje

Doziranje leka je individualno, prema kliničkoj proceni lekara. Terapijski efekat se postiže nakon nekoliko nedelja. Aktivnost kapsule se mora odrediti pre upotrebe.

Odrasli

Terapija hipertireoidizma

U slučaju neuspeha ili nemogućnosti drugih načina lečenja, radioaktivni jodid se može primeniti za lečenje hipertireoidizma.

Kad god je moguće, pacijenta treba uvesti u eutireoidno stanje lekovima pre primene leka Sodium Iodide

(I131) Capsules T za lečenje hipertireoidizma.

Aktivnost koja se primenjuje zavisi od dijagnoze, veličine štitaste žlezde, fiksacije radiojoda u štitastoj žlezdi i klirensa jodida. Doze su obično u opsegu aktivnosti od 200 do 800 MBq za pacijenta prosečne telesne mase (70 kg), ali može postojati potreba i za ponovljenim terapijama do kumulativne doze od 5000 MBq. Ponovljena terapija nakon 6-12 meseci se preporučuje kod pacijenata sa perzistentnim hipertireoidizmom.

Aktivnost koja se primenjuje može se definisati protokolom fiksne doze ili se može izračunati prema sledećoj jednačini:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{ciljna doza (Gy)} \times \text{ciljni volumen (mL)}}{\text{maksimalna fiksacija I-131 (\%)} \times \text{efektivno } T_{1/2} \text{ (dani)}} \times K$$

pod sledećim uslovima:

ciljna doza je ciljna resorbovana doza u celoj štitastoj žlezdi ili u adenomu

ciljni volumen je volumen cele štitaste žlezde (Graves-ova bolest, multifokalne ili diseminovane autonomije)

maksimalna fiksacija I-131 je maksimalna fiksacija I-131 u štitastoj žlezdi ili nodusima izražena u % u odnosu na primenjenu aktivnost kao što je ustanovljeno u probnoj dozi

efektivno $T_{1/2}$ je efektivno poluvreme I-131 u štitastoj žlezdi izraženo u danima

K je 24,67

Mogu se koristiti sledeće doze za ciljne organe:

Unifokalna tireoidna autonomija	300 - 400 Gy doza za ciljni organ
Multifokalna i diseminovana tireoidna autonomija	150 - 200 Gy doza za ciljni organ
Graves-ova bolest	200 Gy doza za ciljni organ

U slučaju Graves-ove bolesti, multifokalne ili diseminovane autonomije, gorepomenute doze za ciljne organe odnose se na ukupan volumen štitaste žlezde, međutim u slučaju unifokalne autonomije, doza ciljnog organa odnosi se samo na volumen adenoma. Za preporučene doze za ciljne organe, videti odeljak 11.

Mogu se koristiti i druge dozimetrijske procedure, kao što su testovi određivanja doze (Gy) odgovarajućih ciljnih organa ispitivanjem fiksacije natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc).

Tireoidna ablacija i terapija metastaza

Aktivnosti koje treba primenjivati nakon totalne i subtotalne tireoidnektomije da bi se eliminisao ostatak tireoidnog tkiva su u opsegu od 1850 do 3700 MBq. Aktivnost zavisi od veličine zaostalog tkiva i fiksacije jodida. Kod ponovljenih tretmana metastaza, primenjuju se aktivnosti u opsegu od 3700 do 11100 MBq.

Posebne grupe

Pedijatrijska populacija

Mora se pažljivo razmotriti upotreba leka Sodium Iodide (I131) Capsules T kod dece i adolescenata, na osnovu kliničkih potreba i procene odnosa koristi i rizika kod ove grupe pacijenata.

U pojedinim slučajevima, nakon određivanja pojedinačne doze, određuje se aktivnost koju treba primeniti kod dece i adolescenata (videti odeljak 4.4).

Kod dece i adolescenata, terapija benignih poremećaja štitaste žlezde radioaktivnim jodom može se primeniti u opravdanim slučajevima, posebno kod relapsa bolesti nakon upotrebe antitireoidnih lekova ili u slučaju ozbiljnih neželjenih reakcija na antitireoidne lekove (videti odeljak 4.4).

Način primene

Kapsule su za oralnu upotrebu. Kapsule treba uzimati na prazan želudac. Treba ih progutati cele uz dovoljnu količinu tečnosti, da bi se olakšao prolaz do želuca i gornjeg dela tankog creva.

U slučaju primene leka Sodium Iodide (I131) Capsules T kod dece, posebno kod mlade dece, mora se utvrditi da li dete može da proguta celu kapsulu bez žvakanja. Preporučuje se davanje kapsule sa kašastom hranom.

Za pripremu pacijenta, videti odeljak 4.4.

Za uputstva pre primene leka, videti odeljak 12.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća i dojenje.
- Pacijenti sa disfagijom, ezofagusnom strikturom, ezofagusnom stenozom, divertikulumima ezofagusa, aktivnim gastritisom, erozijom želuca i peptičkim ulkusom.
- Pacijenti kod kojih postoji sumnja na smanjeni gastrointestinalni motilitet.
- Skener tireoidne žlezde, osim kod praćenja maligne bolesti ili kada ^{123}I ili $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nisu dostupni.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potencijal za preosetljivost ili anafilaktičke reakcije

Ukoliko dođe do pojave preosetljivosti ili anafilaktičke reakcije, primena leka mora biti odmah prekinuta i ukoliko je potrebno, započeta intravenska terapija. Da bi se obezbedilo trenutno dejstvo u hitnim stanjima, neophodni lekovi i oprema, kao na primer endotrahealna sonda i respirator, moraju uvek biti dostupni.

Oštećenje funkcije bubrega

Terapijska primena kapsula I131 kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega, kod kojih je neophodno prilagođavanje aktivnosti, zahteva posebnu pažnju.

Hiponatremija

Ozbiljne manifestacije hiponatremije su prijavljene nakon terapije natrijum-jodidom ^{131}I kod starijih pacijenata koji su bili podvgnuti totalnoj tireoidektomiji. Faktori rizika uključuju stariju životnu dob, ženski pol, upotreba diazidnih diuretika i hiponatremija na početku terapije natrijum-jodidom ^{131}I . Kod ovih pacijenata, treba razmotriti redovno merenje elektrolita u serumu.

Pedijatrijska populacija

Terapija benignih bolesti tireoidne žlezde radioaktivnim jodom kod dece i adolescenata dozvoljena je samo u opravdanim slučajevima, posebno nakon recidiva bolesti koja je lečena antitireoidnim lekovima ili kada se javi ozbiljna neželjena reakcija na antitireoidni lek. Ne postoje dokazi o porastu incidence kancera, leukemije ni mutacija kod ljudi, u pogledu pacijenata lečenih radioaktivnim jodom zbog benigne bolesti tireoidee, uprkos obimnoj upotrebi. Prilikom terapije dece i mladih ljudi, međutim, mora se uzeti u obzir veća osetljivost dečjeg tkiva i duže očekivano trajanje života tih pacijenata. Pri proceni rizika potrebno je uzeti u obzir i druge moguće terapije. Videti odeljke 4.2 i 11.

Priprema pacijenta

Pacijente treba podsticati da povećaju unos tečnosti i da što češće prazne mokraćnu bešiku kako bi smanjili ozračivanje, naročito kada se koristi visoka aktivnost npr. kod terapije karcinoma štitaste žlezde. Kod

pacijenta koji imaju problem sa pražnjenjem mokraćne bešike, treba plasirati kateter posle primene visokih aktivnosti radioaktivnog joda.

Kapsule treba gutati cele sa dovoljnom količinom tečnosti da bi se obezbedio brz prolazak kroz želudac i gornji deo tankog creva. Savetuje se istovremena upotreba H₂ antagonista ili inhibitora protonske pumpe da bi se sprečila eventualna gastrointestinalna reakcija.

U slučaju povraćanja, treba razmotriti rizik od kontaminacije.

Posebna upozorenja

Izloženost pljuvačnih žlezda zračenju treba smanjiti tako što će se stimulisati lučenje pljuvačke pomoću kiselih supstanci. Takođe se mogu koristiti i druge farmakološke zaštitne mere.

Ishrana siromašna jodom pojačaće preuzimanje joda u funkcionalno tkivo tireoidne žlezde.

Susstitucionu terapiju treba prekinuti pre primene radioaktivnog joda kod karcinoma tireoidee da bi se obezbedilo adekvatno preuzimanje. Preporučuje se period od 14 dana za trijodtironin i 4-5 nedelja za tiroksin. Uzimanje ovih lekova treba nastaviti dva dana nakon terapije. Slično tome, karbimazol i propiltiouracil treba obustaviti pet dana pre terapije hipertireoidizma i nastaviti nekoliko dana kasnije.

Ukoliko postoji endokrina oftalmopatija, terapija Gravesove bolesti radioaktivnim jodom treba da bude sprovedena uz istovremenu primenu kortikosteroida.

Pacijenti koji dobijaju terapiju za tireoidnu žlezdu treba budu ponovo pregledani u odgovarajućim vremenskim razmacima.

Kod pacijenata za koje se zna da su preosetljivi na želatin i/ili njegove metabolite, preporučuje se upotreba rastvora natrijum-jodida I-131 za terapiju radioaktivnim jodom.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži 63,5 mg natrijuma po jednoj dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Što se tiče mera opreza u odnosu na opasnost po životnu sredinu, videti odeljak 6.6.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznato je da mnoge farmakološki aktivne supstance stupaju u interakciju sa radioaktivnim jodom. U tome mogu učestvovati različiti mehanizmi koji oštećuju vezivanje za proteine, farmakokinetiku ili utiči na dinamiku delovanja radioaktivno obeleženog joda. Kao posledica toga, može doći do smanjenja resorpcije u tireoidnoj žlezdi. Zbog toga je neophodno prikupiti podatke o svim lekovima koje pacijent uzima i utvrditi da li neki od njih treba ukinuti pre davanja leka Sodium Iodide (I131) Capsules T.

Na primer, terapija sledećim lekovima treba da bude prekinuta:

Aktivne supstance	Period tokom koga je potrebno prekinuti uzimanje leka pre primene I-131
Antitireoidni lekovi (npr. karbimazol, metimazol, propiltiouracil), perhlorat	Nedelju dana pre terapije i još nekoliko dana posle terapije
Salicilati, kortikosteroidi, natrijum-nitroprusid, natrijum-sulfobromoftalein, antikoagulansi, antihistaminici, antiparazitici, penicilini, sulfonamidi, tolbutamid, tiopenton	Nedelju dana
Fenilbutazon	1 - 2 nedelje
Ekspektoransi koji sadrže jod i vitamini	Približno 2 nedelje

Preparati tireoidnih hormona	Trijodtironin 14 dana, tiroksin 4 - 5 nedelja
Amjodaron*, benzodiazepini, litijum	Približno 4 nedelje
Preparati za lokalnu upotrebu koji sadrže jod	1 - 9 meseci
Kontrastna sredstva koja sadrže jod	Do godinu dana

*U slučaju amjodarona, smanjenje preuzimanja u tireoidnoj žlezdi tokom nekoliko meseci usled dugotrajnog poluvremena raspada ovog leka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Kada se namerava primena radiofarmaceutika kod žena u reproduktivnom periodu, važno je utvrditi da nisu trudne. Svaku ženu kojoj izostane menstrualno krvarenje treba smatrati trudnom, dok se ne dokaže suprotno. Ukoliko postoji nedoumica oko njene eventualne trudnoće (ukoliko je izostalo menstrualno krvarenje, ukoliko je neredovna menstruacija, itd.) pacijentkinji treba ponuditi alternativnu terapiju bez primene jonizujućeg zračenja (ukoliko takva postoji). Ženama koje primaju lek Sodium Iodide (I131) Capsules T treba savetovati da ne ostaju trudne još 6 do 12 meseci posle terapije.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama se savetuje da koriste kontracepciju u periodu od 6 do 12 meseci. Kao meru opreza, muškarci ne treba da začnu dete tokom 6 meseci posle terapije radioaktivnim jodom da bi se ozračeni spermatozoidi zamenili neozračenim.

Trudnoća

Upotreba leka Sodium Iodide (I131) Capsules T kontraindikovana je kod dokazane trudnoće ili sumnje na trudnoću ili kada trudnoća ne može biti isključena, zbog toga što natrijum-jodid I-131 prolazi kroz placentu, što može da izazove težak i moguć ireverzibilan hipotireoidizam kod novorođenčadi (resorbovana doza koja se resorbuje kroz uterus za ovaj lek je u opsegu od 11 do 511 mGy, a tireoidna žlezda fetusa intenzivno nagomilava jod u drugom i trećem trimestru) (videti odeljak 4.3).

Ukoliko je diferencirani karcinom štitaste žlezde dijagnostikovao u toku trudnoće, terapiju radioaktivnim jodom treba odložiti do posle trudnoće.

Dojenje

Pre primene radiofarmaceutika kod majki koje doje treba razmotriti mogućnost da se primena radionuklida odloži dok majka ne prestane da doji i da se izabere najpogodniji radiofarmaceutik, imajući u vidu izlučivanje aktivnosti u majčino mleko. Ukoliko je primena neophodna, dojenje se mora prekinuti posle primene leka Sodium Iodide (I131) Capsules T.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Sodium Iodide (I131) Capsules T nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost prijavljivanja neželjenih reakcija je dobijena iz medicinske literature. Bezbednosni profil leka Sodium Iodide (I131) Capsules T razlikuje se značajno zavisno od primenjenih doza, dok doze koje treba primeniti zavise od vrste terapije (odnosno terapije benigne ili maligne bolesti). Osim toga, bezbednosni profil zavisi od primenjenih kumulativnih doza i razmaka između davanja leka. Zbog toga su prijavljene neželjene reakcije grupisane prema svojoj učestalosti pojavljivanja prilikom primene kod benignih i malignih bolesti.

Česte neželjene reakcije su: hipotireoidizam, prolazni hipertireoidizam, poremećaji pljuvačnih i suznih žlezda i lokalni efekti zračenja. Kod terapije malignih neoplazmi, često se mogu javiti i dodatne gastrointestinalne neželjene reakcije i supresija koštane srži.

U sledećim tabelama prikazane su prijavljene neželjene reakcije raspoređene prema klasama sistema organa. Simptomi koji se javljaju u okviru sindroma (npr. *sicca* sindrom) raspoređeni su u zagradi iza odgovarajućeg

sindroma.

Sledeća tabela prikazuje učestalost neželjenih reakcija na lek u ovom odeljku:

Veoma često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Povremeno:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Retko:	$\geq 1/10000$ do $< 1/1000$
Veoma retko:	$< 1/10000$
Nepoznato:	nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije posle terapije benignog oboljenja:

Klasa sistema organa	Simptom	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktoidna reakcija	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Trajni hipotireoidizam, hipotireoidizam	Veoma često
	Prolazni hipertireoidizam	Često
	Tireotoksična kriza, tireoiditis, hipoparatiroidizam (smanjena koncentracija kalcijuma u krvi, tetanija)	Nepoznato
Poremećaji oka	Endokrini oftalmopatija (kod Gravesove bolesti)	Često
	Sicca sindrom	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Paraliza glasnih žica	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne izazvane jodom (osip nalik na akne)	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Sijaloadenitis	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Lokalni otoci	Nepoznato

Neželjene reakcije posle terapije malignih oboljenja:

Klasa sistema organa	Simptom	Učestalost
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Leukemija	Često
	Solidni tumori npr. karcinom mokraćne bešike, karcinom kolona, karcinom želuca	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Aplastična anemija, eritropenija, insuficijencija koštane srži	Veoma često
	Leukopenija, trombocitopenija	Često
	Trajna ili teška supresija koštane srži	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktoidna reakcija	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Tireotoksična kriza, prolazni hipertireoidizam	Retko
	Tireoiditis (prolazna leukocitoza), hipoparatiroidizam (smanjena koncentracija kalcijuma u krvi, tetanija), hipotireoidizam	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Parosmija	Veoma često
	Edem mozga	Nepoznato
Poremećaji oka	Sicca sindrom (konjunktivitis, suve oči, suvoća nosa)	Veoma često
	Opstrukcija nazolakrimalnog kanala (pojačano suženje)	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često
	Suženje grla*, plućna fibroza, respiratorni distres, opstrukcija disajnih puteva, pneumonitis, traheitis, poremećena funkcija	Nepoznato

	glasnih žica (paraliza glasnih žica, disfonija, promuklost), orofaringealni bol, stridor	
Gastrointestinalni poremećaji	Sijaloadenitis (suva usta, bol u pljuvačnim žlezdama, uvećanje pljuvačne žlezde, zubni karijes, gubitak zuba), sindrom radijacione bolesti, mučnina, gubitak osećaja ukusa, gubitak osećaja mirisa, promena osećaja ukusa, smanjen apetit	Veoma često
	Povraćanje	Često
	Gatritis, disfagija	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Radijacioni cistitis	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Insuficijencija ovarijuma	Veoma često
	Azoospermija, ologospermija, smanjena plodnost muškaraca, poremećaji menstruacije	Nepoznato
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Kongenitalni hipotireoidizam	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bolest slična gripu, glavobolja, zamor, bol u vratu	Veoma često
	Lokalni otoci	Često

*: posebno kod već postojeće stenozе traheje

Opis odabranih neželjenih dejstava

Poremećaji tireoidne i paratireoidne žlezde

Kao kasna posledica terapije hipertireoidizma radioaktivnim jodom može se javiti dozno zavisni hipotireoidizam.

Ovo se može manifestovati nedeljama ili godinama nakon terapije i zahteva odgovarajuće merenje funkcije tireoidne žlezde i odgovarajuću supstitucionu terapiju. Hipotireoidizam se uglavnom viđa 6 - 12 nedelja posle primene leka Sodium Iodide (I131) Capsules T.

Prilikom terapije malignih bolesti, hipotireoidizam se često prijavljuje kao neželjena reakcija, na koji se inače računa posle tireoidektomije.

Razaranje tireoidnih folikula izazvano zračenjem od izlaganja leku Sodium Iodide (I131) Capsules T može dovesti do pogoršanja postojećeg hipertireoidizma nakon 2 - 10 dana ili čak do tireotoksične krize.

Ponekad, može da se razvije imunski hipertireoidizam nakon početne normalizacije (latentni period 2 - 10 meseci). Kod terapije velikim dozama radioaktivnog joda, pacijenti mogu da dožive prolazni zapaljenjski tireoiditis i traheitis 1 - 3 dana posle primene, sa mogućom teškom konstrikcijom traheje, posebno tamo gde postoji stenoza traheje.

U retkim slučajevima, može se pojaviti privremeni hipertireoidizam čak i nakon terapije funkcionalnog karcinoma tireoidee.

Posle terapije radioaktivnim jodom zapaženi su slučajevi prolaznog hipoparatireoidizma. Oni se moraju pratiti i lečiti supstitucionom terapijom.

Poremećaji oka

Endokrina oftalmopatija može da napreduje ili se može pojaviti nova oftalmopatija nakon terapije radioaktivnim jodom hipertireoidizma ili Gravesove bolesti.

Lokalni efekti zračenja

Poremećaj funkcije i paraliza glasnih žica prijavljeni su posle primene leka Sodium Iodide (I131) Capsules T, međutim, u nekim slučajevima nije moguće odlučiti da li je poremećaj glasnih žica posledica zračne terapije ili hirurške intervencije.

Veliki nivo vezivanja radioaktivnog joda može biti povezan sa lokalnim bolom, nelagodnošću i edemom, na primer u slučaju terapije preostale tireoidne žlezde radioaktivnim jodom, u oblasti glave i vrata može da se javi oštar i jak bol poreklom iz mekog tkiva.

Pneumonija izazvana zračenjem i plućna fibroza zapažene su kod pacijenata sa difuznim plućnim metastazama poreklom od diferenciranog karcinoma štitaste žlezde, zbog uništenja metastatskog tkiva. Ovo se dešava uglavnom posle terapije velikim dozama radioaktivnog joda.

U terapiji metastatskog karcinoma štitaste žlezde u koji je uključen i CNS, mora se imati u vidu mogućnost pojave lokalnog edema mozga i/ili povećanja postojećeg edema mozga.

Gastrointestinalni poremećaji

Primena velike radioaktivnosti takođe može da dovede do gastrointestinalnih poremećaja, obično tokom prvih sati ili dana nakon primene. Za prevenciju gastrointestinalnih poremećaja videti odeljak 4.4.

Poremećaji pljuvačnih i suznih žlezda

Sijaloadenitis može da se javi, praćen oticanjem i bolom pljuvačnih žlezda, delimičnim gubitkom osećaja ukusa i suvoćom usta. Sijaloadenitis je obično spontano reverzibilan ili uz antiinflamatornu terapiju, ali su povremeno opisani slučajevi dozno zavisnog, upornog gubitka čula ukusa i suvoće usta. Manjak pljuvačke može da dovede do infekcije, npr. do karijesa koji se može završiti gubitkom zuba. Za prevenciju poremećaja lučenja pljuvačke, videti odeljak 4.4.

Poremećaj funkcije pljuvačnih i/ili suznih žlezda sa posledičnim *sicca* sindromom može da se pojavi i nekoliko meseci pa čak i do dve godine posle terapije radioaktivnim jodom. Iako je *sicca* sindrom u većini slučajeva prolazan, kod nekih pacijenata simptomi mogu trajati i godinama.

Depresija koštane srži

Reverzibilna depresija koštane srži može se javiti kao kasna posledica, koja se manifestuje izolovanom trombocitopenijom ili eritrocitopenijom koja može biti smrtonosna. Depresija koštane srži će se verovatnije javiti posle pojedinačne primene doze veće od 5000 MBq ili posle ponovljene primene u razmaku kraćem od 6 meseci.

Sekundarne maligne bolesti

Posle primene većih aktivnosti, a posebno onih koje se koriste za lečenje malignih tumora tiroidee, zapažena je pojava povećane incidence leukemije. Postoji takođe dokaz o povećanoj incidenci sekundarnih solidnih tumora pri primeni velikih aktivnostima (veće od 7,4 GBq).

Oštećenje plodnosti

Nakon terapije karcinoma tireoidne žlezde radioaktivnim jodom, može da dođe do dozno zavisnog oštećenja plodnosti i kod muškaraca i kod žena. Zavisno od doze aktivnosti, reverzibilno oštećenje spermatogeneze može da se potvrdi sa dozama preko 1850 MBq, klinički značajni efekti, uključujući oligospermiju i azospermiju i povećane vrednosti FSH u serumu opisani su posle primene doza većih od 3700 MBq.

Opšti savet

Izloženost jonizujućem zračenju povezana je sa pojavom kancera i mogućim razvojem naslednih bolesti. Doza zračenja koja potiče od terapijske izloženosti može da dovede do veće incidence pojave kancera i mutacija. U svakom slučaju, neophodno je obezbediti da rizik od zračenja bude manji od rizika same bolesti. Isporučena doza zračenja posle terapijske doze leka Sodium Iodide (I131) Capsules T je veća od 20 mSv.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da vrsta neželjenih reakcija kod dece bude ista kao i kod odraslih. Na osnovu veće osetljivosti dečjeg tkiva na zračenje (videti odeljak 11) i veće očekivane dužine života, učestalost i težina se mogu razlikovati.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju izloženosti velikim dozama zračenja usled predoziranja, resorbovana doza koju je pacijent primio treba da bude smanjena, kad god je to moguće, tako što će se povećati eliminacija radionuklida iz organizma učestalim mokrenjem i forsiranom diurezom. Osim toga, treba preporučiti blokadu tireoidne žlezde (na primer pomoću kalijum-jodida ili perhlorata) neposredno posle sumnje na hiperekspoziciju, da bi se smanjila izloženost tireoidee zračenju. Da bi se smanjilo preuzimanje I-131, daju se emetici.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: terapijski radiofarmaceutici, jedinjenja joda (¹³¹I)

ATC šifra: V10XA01

Farmakološki aktivna supstanca u leku Sodium Iodide (I131) Capsules T je jod-131 u obliku natrijum-jodida koga preuzima štitasta žlezda. Tamo se uglavnom raspada tokom svog dugog vremena trajanja i na taj način izaziva selektivno ozračivanje ovog organa.

U maloj količini koja se koristi za dijagnostiku i terapiju, ne očekuju se farmakodinamska dejstva natrijum-jodida (I-131). Više od 90% radijacionog efekta potiče od emisije β zračenja čiji je srednji domet čestica 0,5 mm. β zračenje će dozno zavisno smanjiti funkciju ćelija štitaste žlezde i ćelijsku deobu, pri čemu dolazi do ćelijske smrti. Mali domet β čestica i skoro potpuno preuzimanje natrijum-jodida (I-131) u štitastoj žlezdi dovodi do zanemarljivog efekta radijacionog zračenja na ostala tkiva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, natrijum-jodid I-131 se brzo resorbuje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta (90% u toku 60 minuta). Na resorpciju utiče brzina pražnjenja želuca. Ono je povećana pri hipertireoidizmu, dok je pri hipotireoidizmu smanjena.

U studijama oslobađanja natrijum jodida I-131 iz kapsula pokazano je da se oslobađanje odvija za 5 - 12 minuta i da je radioaktivnost ravnomerno raspoređena po gastričnoj sluzokoži.

Ispitivanja su pokazala da se nakon početnog brzog povećanja natrijum-jodida I-131 u serumu u toku 10 - 20 minuta, postiže stabilan nivo nakon približno 40 minuta. Posle oralne primene rastvora natrijum-jodida I-131, stabilan nivo se postiže istovremeno.

Distribucija i nakupljanje u organu

Farmakokinetika je ista kao i kod neradioaktivnog natrijum-jodida. Posle ulaska u krvotok, jodid se distribuira uglavnom u ekstratireoidnom odeljku. Odatle ga pretežno preuzima i metaboliše štitasta žlezda približno 20% pri prvom prolazu, a deo se izluči renalnom ekskrecijom. Preuzimanje jodida u štitastoj žlezdi je maksimalno nakon 24 - 48 sati, dok se 50% maksimalne količine postiže već nakon 5 sati. Akumulacija u štitastoj žlezdi zavisi od više faktora: starosti pacijenta, volumena štitaste žlezde, bubrežnog klirensa, koncentracije cirkulišućeg jodida i prisustva drugih lekova (videti odeljak 4.5). Klirens jodida u štitastoj žlezdi je obično 5 - 50 mL/min. U slučaju nedostatka jodida, klirens se povećava do 100 mL/min, a u hipertireoidizmu čak do

1000 mL/min. U slučaju preopterećenja jodidom, klirens se može smanjiti do 2 - 5 mL/min. Jodid se takođe nakuplja i u bubrezima.

Male količina natrijum-jodida I-131 preuzimaju i pljuvačne žlezde, sluzokoža želuca, a deo je prisutan i u majčinom mleku, placenti i horioidnom pleksusu.

Jodid koji je preuzet u štitastoj žlezdi sledi poznati metabolizam tireoidnih hormona i ugrađuje u tireoidne hormone u toku njihove sinteze.

Eliminacija

Ekskrecijom putem bubrega izluči se 37 - 75% primenjene aktivnosti, dok se samo manji deo oko 10% izluči putem fecesa i zanemarljivi deo putem znoja.

Urinarnu ekskreciju karakteriše renalni klirens, koji čini oko 3% bubrežnog protoka i za koji ne postoje velike individualne razlike. Klirens je manji u hipotireoidizmu i pri smanjenoj bubrežnoj funkciji i veći u hipertireoidizmu. Prosečno urinarno izlučivanje kod zdravih ispitanika (ispitivan je 24-časovni urin) iznosilo je 2,8 mg/kg kod muškaraca i 2,7 mg/kg kod žena. U eutireozu sa normalnom bubrežnom funkcijom 50 - 75% primenjene aktivnosti se izluči urinom u toku 48 sati.

Poluživot

Efektivno poluživot radioaktivnog jodida u plazmi je oko 12 sati, dok je poluživot jodida akumuliranog u štitastoj žlezdi čak 6 dana. Usled toga nakon primene natrijum-jodida I-131 približno 40% aktivnosti ima efektivni poluživot 0,4 dana, a preostalih 60% 8 dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Imajući u vidu malu količinu supstance koja se primenjuje, u poređenju sa normalnim unosom joda kroz hranu (40 - 500 mikrograma/dan), nije praćena niti se očekuje akutna toksičnost. Ne postoje podaci o studijama toksičnosti ponovljenih doza natrijum-jodida, kao ni o uticaju natrijum-jodida na reproduktivnu sposobnost životinja ili o njegovom mutagenom ili karcinogenom potencijalu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Dinatrijum-fosfat, dihidrat
Natrijum-tiosulfat, pentahidrat
Natrijum-hidrogenkarbonat
Natrijum-hidroksid
Saharoza
Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

Omotač kapsule

Želatin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

6 nedelja od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju. Čuvanje treba da bude u skladu sa nacionalnim propisima za radioaktivni materijal.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jedna kapsula, tvrda je pakovana u PETP bočicu, koja je smeštena u olovni štit.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Opšta upozorenja

Radiofarmaceutici treba da se primaju, koriste i primenjuju samo od strane ovlašćene osobe koju je imenovala sama klinika. Njihov prijem, čuvanje, upotreba, transport i uklanjanje definisani su propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nacionalnih nadležnih zvaničnih organizacija.

Radiofarmaceutici treba da se pripremaju na način koji zadovoljava i zaštitu od zračenja i farmaceutski kvalitet.

Primena radiofarmaceutika predstavlja rizik za druge osobe zbog spoljašnjeg zračenja ili mogućnosti kontaminacije od prosutog urina, povraćenog sadržaja itd. Zbog toga je neophodno preduzimati mere zaštite od zračenja u skladu sa nacionalnim propisima.

Ovaj lek može da dovede do izloženosti većine pacijenata relativno velikim dozama zračenja (videti odeljke 4.8 i 11). Primena velikih doza radioaktivnosti može da dovede do značajne opasnosti po životnu sredinu. Ova informacija je važna za članove porodice sa kojima živi osoba koja prima terapiju, kao i za javnost uopšte, zavisno od nivoa primenjene aktivnosti. Odgovarajuće mere opreza treba preduzeti u odnosu na eliminaciju aktivnosti kod pacijenta da bi se izbegla kontaminacija.

Kad se otvara pakovanje, osoblje treba da bude svesno da se slobodna radioaktivnost može registrovati na monitorima. Ova aktivnost potiče od Xe-131m koji nastaje od 1,17% raspadnutog I-131. Iako se prikazuje na monitorima, ova radioaktivnost ne predstavlja opasnost za osoblje.

Efektivna stopa doze koja se dobija inhalacijom tako nastalog Xe-131m, iznosi 0,1% stope doze na udaljenosti od 1 metra od kapsule u olovnom štitu.

Svu neiskorišćenu količinu radiofarmaceutskog leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE VINČA
Mike Petrovića Alasa 12-14, Vinča, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02998-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

20.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.

11. DOZIMETRIJA

Tabelarni prikaz dozimetrija zračenja je objavljen u ICRP (engl. *International Commission on Radiological Protection*) publikaciji br. 128 i naveden je u daljem tekstu. Doze zračenja u pojedinim organima, koji možda nisu ciljni organi za terapiju, može značajno biti uslovljeno patofiziološkim promenama koje izaziva osnovna bolest. Ovo treba imati u vidu kada se koriste sledeće informacije. Kao deo procene odnosa rizik-korist savetuje se da pre primene isporučene doze zračenja i slične doze zračenja za pojedine ciljne organe budu izračunate. Nakon toga, aktivnost se može prilagoditi masi štitaste žlezde, biološkom vremenu poluraspada i „reciklirajućem faktoru” (engl. *“re-cycling” factor*) koji uzima u obzir fiziološki status pacijenta (uključujući nedostatak joda) i osnovnu patologiju.

Izlaganje zračenju uglavnom utiče na štitastu žlezdu. Izlaganje drugih organa zračenju je hiljadu puta manje nego izloženost štitaste žlezde. Zavisno od unosa joda hranom (preuzimanje radioaktivnog joda je u deficitarnim oblastima povećana čak i do 90%, a smanjena je u oblastima bogatim jodom čak i do 5%). Takođe zavisi od funkcije štitaste žlezde (eu, hiper ili hipotireoidizam) i od prisustva joda koji se nagomilava u tkivima (npr. situacija posle hirurškog uklanjanja tireoidne žlezde, prisustva joda nagomilanog u metastazama i od blokade štitaste žlezde). Izloženost zračenju svih ostalih organa biće veća ili manja, zavisno od stepena nagomilavanja u štitastoj žlezdi.

Blokirana štitasta žlezda

Resorbovana doza (mGy/MBq)

Organ	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Zid mokraćne bešike	0,54	0,7	1,1	1,4	1,8
Površine kostiju	0,03	0,037	0,059	0,092	0,18
Mozak	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14
Dojke	0,02	0,025	0,042	0,069	0,13
Zid žučne kese	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21
GI – trakt					
Zid želuca	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
Tanko crevo	0,035	0,044	0,07	0,11	0,19
Zid kolona	0,14	0,18	0,3	0,5	0,92
Zid gornjeg dela debelog creva	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75
Zid donjeg dela debelog creva	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2
Srčani zid	0,062	0,08	0,13	0,2	0,37
Bubrezi	0,27	0,32	0,46	0,69	1,2
Jetra	0,05	0,065	0,1	0,16	0,3
Pluća	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Mišići	0,026	0,032	0,051	0,08	0,15
Jednjak	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Jajnici	0,038	0,049	0,076	0,11	0,2
Pankreas	0,06	0,073	0,11	0,16	0,28
Crvena koštana srž	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18
Pljuvačne žlezde	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Koža	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Slezina	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Testisi	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Timus	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Tireoidna žlezda	2,2	3,6	5,6	13	25
Uterus	0,045	0,056	0,09	0,13	0,21
Ostali organi	0,029	0,037	0,06	0,1	0,18
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,28	0,4	0,61	1,2	2,3

nizak nivo preuzimanja
Resorbovana doza (mGy/MBq)

Organ	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,051	0,067	0,12	0,2	0,44
Zid mokraćne bešike	0,45	0,58	0,89	1,2	1,6
Površine kostiju	0,089	0,1	0,14	0,22	0,4
Mozak	0,093	0,1	0,13	0,18	0,3
Dojke	0,038	0,05	0,1	0,17	0,32
Zid žučne kese	0,043	0,057	0,1	0,18	0,36
GI – trakt					
Zid želuca	0,77	1,0	1,5	2,5	5,3
Tanko crevo	0,033	0,043	0,073	0,11	0,22
Zid kolona	0,14	0,18	0,32	0,58	1,3
Zid gornjeg dela debelog creva	0,12	0,15	0,27	0,49	1,0
Zid donjeg dela debelog creva	0,17	0,22	0,39	0,71	1,6
Srčani zid	0,089	0,12	0,21	0,36	0,77
Bubrezi	0,27	0,34	0,5	0,84	1,8
Jetra	0,093	0,14	0,24	0,46	1,2
Pluća	0,1	0,13	0,22	0,38	0,79
Mišići	0,084	0,11	0,17	0,27	0,48
Jednjak	0,1	0,15	0,3	0,58	1,1
Jajnici	0,037	0,049	0,08	0,13	0,28
Pankreas	0,064	0,08	0,13	0,21	0,41
Crvena koštana srž	0,072	0,086	0,12	0,19	0,37
Pljuvačne žlezde	0,22	0,27	0,36	0,49	0,72
Koža	0,043	0,053	0,08	0,12	0,25
Slezina	0,069	0,089	0,15	0,26	0,55
Testisi	0,024	0,032	0,056	0,095	0,2
Timus	0,1	0,15	0,3	0,59	1,1
Tireoidna žlezda	280	450	670	1400	2300
Uterus	0,042	0,054	0,09	0,15	0,28
Ostali organi	0,084	0,11	0,17	0,25	0,44
Efektivna doza (mSv/MBq)	14	23	34	71	110

Štitasta žlezda, srednji nivo preuzimanja
Resorbovana doza (mGy/MBq)

Organ	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,055	0,074	0,13	0,24	0,55
Zid mokraćne bešike	0,39	0,51	0,79	1,1	1,5
Površine kostiju	0,12	0,14	0,19	0,3	0,52
Mozak	0,13	0,14	0,18	0,24	0,39
Dojke	0,048	0,063	0,13	0,23	0,43
Zid žučne kese	0,046	0,063	0,12	0,21	0,45
GI – trakt					
Zid želuca	0,71	0,95	1,4	2,4	5
Tanko crevo	0,032	0,043	0,075	0,11	0,24
Zid kolona	0,14	0,18	0,34	0,63	1,4
Zid gornjeg dela debelog creva	0,12	0,15	0,28	0,53	1,2

Zid donjeg dela debelog creva	0,17	0,22	0,4	0,76	1,8
Srčani zid	0,1	0,14	0,25	0,45	1
Bubrezi	0,27	0,34	0,53	0,93	2,1
Jetra	0,12	0,18	0,31	0,62	1,7
Pluća	0,13	0,16	0,28	0,5	1
Mišići	0,12	0,15	0,24	0,38	0,66
Jednjak	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Jajnici	0,036	0,049	0,082	0,15	0,33
Pankreas	0,066	0,084	0,14	0,24	0,49
Crvena koštana srž	0,095	0,11	0,15	0,24	0,48
Pljuvačne žlezde	0,19	0,24	0,32	0,43	0,64
Koža	0,057	0,07	0,1	0,16	0,33
Slezina	0,072	0,096	0,16	0,29	0,68
Testisi	0,023	0,032	0,056	0,1	0,23
Timus	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Tireoidna žlezda	430	690	1000	2200	3600
Uterus	0,04	0,053	0,089	0,15	0,32
Ostali organi	0,11	0,15	0,23	0,33	0,58
Efektivna doza (mSv/MBq)	22	35	53	110	180

Štitasta žlezda, visok nivo preuzimanja

Resorbovana doza (mGy/MBq)

Organ	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,059	0,082	0,15	0,28	0,66
Zid mokraćne bešike	0,34	0,44	0,68	0,95	0,13
Površine kostiju	0,16	0,18	0,24	0,37	0,65
Mozak	0,17	0,18	0,23	0,3	0,49
Dojke	0,058	0,077	0,17	0,28	0,54
Zid žučne kese	0,49	0,068	0,13	0,24	0,54
GI – trakt					
Zid želuca	0,66	0,88	1,3	2,2	4,7
Tanko crevo	0,032	0,043	0,077	0,12	0,26
Zid kolona	0,14	0,19	0,35	0,68	1,6
Zid gornjeg dela debelog creva	0,12	0,16	0,3	0,58	1,4
Zid donjeg dela debelog creva	0,16	0,22	0,42	0,81	2,0
Srčani zid	0,12	0,16	0,3	0,55	1,2
Bubrezi	0,27	0,35	0,55	1,0	2,4
Jetra	0,14	0,22	0,39	0,79	2,2
Pluća	0,15	0,2	0,35	0,61	1,3
Mišići	0,15	0,19	0,31	0,49	0,86
Jednjak	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Jajnici	0,035	0,049	0,084	0,16	0,37
Pankreas	0,068	0,088	0,15	0,27	0,57
Crvena koštana srž	0,12	0,14	0,19	0,29	0,59
Pljuvačne žlezde	0,16	0,2	0,27	0,37	0,55
Koža	0,071	0,087	0,13	0,19	0,41
Slezina	0,075	0,1	0,18	0,33	0,8
Testisi	0,22	0,031	0,057	0,11	0,27
Timus	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Tireoidna žlezda	580	940	1400	3000	4900
Uterus	0,038	0,051	0,089	0,16	0,36

Organ	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Ostali organi	0,15	0,19	0,29	0,42	0,74
Efektivna doza (mSv/MBq)	29	47	71	150	250

12. INSTRUKCIJE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTSKOG LEKA

Kapsule su spremne za upotrebu.

Protokol primene

1. Kalaj mora da se ukloni iz pakovanja i da se izvadi olovni štit.
2. Poklopac se lagano okrene u smeru kazaljke na satu sve dok se ne oseti mali otpor. Zatim se poklopac skine sa olovnog štita u kojoj ostaje unutrašnja bočica.
3. Bočica, sa kapsulom u njoj, mora da se stavi na uređaj za merenje da bi se odredila aktivnost.
4. Bočica mora da se vrati u olovni štit, a poklopcem se olovni štit zatvara bez njegovog okretanja.
5. Pacijent treba da odvrne poklopac sa olovnog štita i da istovremeno skine poklopac bočice, tako što će ga okrenuti tri puta u smeru suprotnom od kazaljke na satu.
6. Pacijent mora da skine poklopac, podigne olovni štit i proguta kapsulu.

Svu neiskorišćenu količinu radiofarmaceutskog leka i sav otpadni materijal nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.