

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MIBG (<sup>123</sup>I) 74 MBq/mL injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 mL sisältää 74 MBq iobenguaania (<sup>123</sup>I) 74 MBq toimen referenssipäivänä ja -aikana ja iobenguaanisulfaattia 0,5 mg.

Jodi-123 (<sup>123</sup>I) hajoaa stabiiliksi Tellurium-123:ksi, l jonka puoliintumisaika on 13,2 tuntia, lähettämällä puhtaita gammasäteilypurskeita, joiden vallitseva energia on 159 keV (83,6%), ja röntgensäteitä 27 keV.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).  
Kirkas, väritön tai hieman keltainen liuos.  
Tuotteen pH-arvo on 4,0–5,0.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

- Neuroendokriinisten kasvainten, kuten feokromosytoomat, paraganglioomat, kemodektoomat ja ganglioneurooma, havaitseminen.
- Neuroblastoomien havaitseminen, levinneisyyden määrittäminen ja hoidon seuranta.
- Iobenguaanin (<sup>123</sup>I) imeytymisen määrittäminen hoidon suunnittelua varten.
- Lisämunuaisytimen (hyperplasia) ja sydänlihaksen (sympaattinen innervointi) toiminnan tutkiminen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Suosittelava aktiivisuusalue on 110–400 MBq keskimääräisen painon (70 kg) perusteella.

#### lääkkäät potilaat

lääkkäät potilaat eivät tarvitse erityisannostusta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden huolellinen arviointi on tarpeen, koska näille potilaille voi aiheutua suurempaa säteilyaltistusta.

#### Pediatriset potilaat

Käyttö lapsilla ja nuorilla on harkittava huolellisesti ottaen huomioon kliiniset tarpeet ja arvioimalla

riski-hyötysuhde tässä potilasryhmässä. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuudet voidaan laskea EANM-annostelukortin (2016) mukaan seuraavalla kaavalla:

$A[MBq]$  Annettu aktiivisuus = lähtötason aktiivisuus x kerroin (kun lähtötason aktiivisuus on 28,0)

Paino (kg)	Kerroin	Paino (kg)	Kerroin	Paino (kg)	Kerroin
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

Hyvin pienillä lapsilla (alle 1-vuotiailla) tarvitaan 37 MBq:n vähimmäisannos riittävän laadukkaiden kuvien saamiseksi.

MIBG:n ( $^{123}\text{I}$ ) turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Moniannosinjektiopullo.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) annetaan hitaana (vähintään 5 minuuttia kestäväenä) laskimoinjektiona tai infuusiona (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tarvittaessa annoksen tilavuutta voidaan lisätä laimentamalla.

Liuksen matala pH voi aiheuttaa pistoskohdan kipua (ks. kohta 4.8). Keittosuolaliuoshuuhtelua suositellaan MIBG:n ( $^{123}\text{I}$ ) antamisen jälkeen.

Luvussa 12 on ohjeet lääkevalmisteen aimentamiseksi ennen potilaalle antoa.

Luvussa 4.4 on ohjeet potilaan valmistelemisestä.

#### Kuvantaminen

- *Neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen:* koko kehon anterioriset ja posterioriset isotooppikuvat ja/tai relevantit pistekuvat ja/tai SPECT-kuvat voidaan ottaa 24 tunnin kuluttua MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) -annoksesta. Nämä skannaukset toistetaan lopulta 48 tunnin kuluttua.
- *Sydänlihaksen kuvantaminen:* rintakehän anteriorinen tasokuvaus 15 minuutin (varhainen kuva) ja 4 tunnin (myöhäinen kuva) kuluttua MIBG:n ( $^{123}\text{I}$ ) antamisesta, minkä jälkeen tehdään yksifotoniemissiotomografia (SPECT).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yliherkkyysreaktion tai anafylaktisen reaktion mahdollisuus

Jos ilmenee yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita, lääkevalmisteen annostus on keskeytettävä välittömästi ja laskimonsisäinen hoito aloitettava tarvittaessa. Hätätilanteiden varalta on huolehdittava, että tarvittavat lääkevalmisteet ja välineet, kuten intubaatioputki ja hengityskone, ovat välittömästi saatavilla.

#### Yksilölliset hyöty-/riskiperusteet

Jokaisen potilaan säteilyaltistus on määritettävä niin, että se on perusteltavissa suhteessa potilaan todennäköisesti saamaan hyötyyn. Annettavan aktiivisuuden on kaikissa tapauksissa oltava niin alhainen kuin on kohtuudella mahdollista tarvittavien diagnostisten tietojen saamiseksi.

#### Potilaat, joilla on sympaattisen hermoston häiriö

Potilailla, joilla on hermojärjestelmän tai sympaattisen järjestelmän toimintaan vaikuttavia kliinisiä sairauksia, kuten Parkinsonin oireyhtymä, voidaan MIBG:n (<sup>123</sup>I) imeytymisen sydämessä havaita vähenevän sydänpatologiasta riippumatta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Hyöty-/riskisuhteen huolellinen arviointi on tarpeen näillä potilailla, sillä lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi heikentää kuvantamistuloksia, koska iobenguaani (<sup>123</sup>I) erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

#### Pediatriset potilaat

Tietoa käytöstä pediatriisille potilaille, ks. kohta 4.2.

Käyttöaiheen huolellinen arviointi on tarpeen, koska tehollinen annos per MBq on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

#### Potilaan valmisteleminen

- Lääkkeet, joiden tiedetään tai oletetaan vähentävän MIBG:n (<sup>123</sup>I) imeytymistä, on lopetettava ennen hoitoa (yleensä 4 biologista puoliintumisaikaa) (ks. kohta 4.5).

- Kilpirauhasen säteilyannoksen minimoimiseksi vapaan jodin imeytyminen kilpirauhaseen on estettävä käyttämällä suun kautta annettavaa jodia:

- Aikuisilla kilpirauhasen salpaus tulisi tehdä noin tunti ennen MIBG (<sup>123</sup>I) -injektion antamista kaliumjodidin (130 mg) tai kaliumjodaatin (170 mg) kerta-annoksella (ks. alla oleva taulukko 1).
- Nuorilla, lapsilla ja pikkulapsilla kilpirauhasen salpaus tulee tehdä antamalla kaliumjodidia tai kaliumjodaattia noin tunti ennen MIBG (<sup>123</sup>I) -injektion antoa, pistospäivän iltana ja seuraavana päivänä (yhteensä 3 annosta kahdessa päivässä). Kilpirauhasen salpauksen suositusannosten tulee perustua potilaan ikäryhmään (ks. alla oleva taulukko 1).

Taulukko 1. Suositeltavat annokset antokertaa kohti kilpirauhasen salpauksessa imeväisille, lapsille, nuorille ja aikuisille

Potilaan ikäryhmä	Kaliumjodidi (mg)	Kaliumjodaatti (mg)
Pienet lapset (1 kk – 3 vuotta)*	32	42
Lapset (3–12-vuotiaat)*	65	85
Nuoret (>12-vuotiaat)*	130	170
Aikuiset **	130	170

\* Vaaditaan 3 antokertaa

\*\* Tarvitaan vain yksi antokerta

- Kaliumperkloraattia tai natriumperkloraattia voidaan käyttää potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt yhteensopimattomuutta jodin kanssa.
- Lapsilla ja pikkulapsilla SPECT-kokeidensuorittaminen saattaa edellyttää sedaatiota.
- Potilaan tulee olla hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen alkua, ja häntä tulee kehottaa tyhjentämään rakko mahdollisimman usein ensimmäisten tutkimusta seuraavien tuntien aikana säteilyannoksen pienentämiseksi.

#### Erityisvaroitukset

Iobenguaanin (<sup>123</sup>I) imeytyminen kromaffiinisiin jyväsiin voi teoriassa aiheuttaa nopeaa noradrenaliinin eritystä, mikä voi aiheuttaa hypertensiivisen kriisin. Tämä edellyttää potilaan jatkuvaa seurantaa valmisteen antamisen aikana. MIBG (<sup>123</sup>I) on annettava hitaasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Laskimon ulkopuolista injektiota on vältettävä paikallisen kudoksen nekroosin riskin vuoksi (ks. kohta 4.8). Injektio täytyy ehdottomasti laittaa laskimoon, jotta vältetään MIBG:n (<sup>123</sup>I) ja säteilyn paikallinen kertyminen. Jos injektio annetaan laskimon ohi, injektio on keskeytettävä välittömästi, ja pistoskohta on lämmitettävä ja nostettava koholle. Kun sädenekroosi tapahtuu, kirurginen toimenpide voi olla tarpeen.

Yksi injektio-pullo tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia, eli se on käytännöllisesti katsoen ”natriumitonta”.

Ympäristövaaroja koskevat varotoimenpiteet, ks. kohta 6.6.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

- Nifedipiiniin (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 <sup>123</sup>I-iobenguaanin antamista (tavallisesti neljäksi biologiseksi puoliintumisajaksi täydellisen puhdistumisen varmistamiseksi).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä oleva nainen

Kun radiofarmaseuttista valmistetta annetaan hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää, onko hän raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Jos ei ole varmuutta mahdollisesta raskaudesta (jos kuukautiset ovat jääneet väliin tai ne ovat hyvin epäsäännölliset), potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava muita menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

##### Raskaus

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

##### Imetys

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. Iobenguaani (<sup>123</sup>I) erittyy osittain ihmisen rintamaitoon. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä kolmeksi päiväksi, ja tänä aikana kertynyt maito on hävitettävä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

MIBG (<sup>123</sup>I) -valmiste ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, tai tämä vaikutus on vähäinen

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Seuraavassa taulukossa on esitetty haittavaikutukset elinjärjestelmittäin MedDRA:n mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$ ; yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Haittavaikutusten*</i>	<i>Yleisyydet</i>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys Anafylaktoidiset reaktiot	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	Huimaus päänsärky Parestesia	Tuntematon
<b>Sydän</b>	Takykardia Sydämentykytys	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Ohimenevä hypertensio Kasvojen punoitus	Tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakouristukset, vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Nokkosihottuma Ihottuma Punoitus	Tuntematon
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Pistoskohdan kipu Paikallinen turvotus Pistoskohdan reaktiot Kuumotus Vilunväristykset	Tuntematon
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Radionekroosi suonen ulkopuolisen lääkkeen annon jälkeen.	Tuntematon

\* Spontaanista raportoinnista johdetut haittavaikutukset

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Katekoliamiinikriisi

Kun lääkettä annetaan liian nopeasti, saattaa esiintyä sydämentykytystä, takykardiaa, hengenahdistusta, kuumotusta, ohimenevää hypertensiota, vatsakrampeja ja kipua jo annostelun aikana tai välittömästi annostelun jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Nämä oireet häviävät tunnin kuluessa.

##### Yliherkkyys

Yliherkkyysoireina on esiintynyt, esim. punoitusta, ihottumaa, eryteemaa, nokkosihottumaa, pahoinvointia, vilunväristyksiä ja muita anafylaktisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4.4).

##### Laskimon ulkopuolisesta annostelusta johtuvat injektio kohdan reaktiot

Paikallisia laskimon ulkopuolisia injektioita on raportoitu ja nämä voivat aiheuttaa paikallisia kudοςreaktioita, kuten pistoskohdan kipua, paikallista turvotusta ja radionekroosia (ks. kohta 4.4).

##### Yleisiä ohjeita

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän kehittymiseen ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska suurimman suositeltavan aktiivisuusannoksen (400 MBq) aikaansaama efektiivinen annos on 5,2 mSv, näiden haittavaikutusten ilmaantumisen todennäköisyys on pieni.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Valtuutetun henkilöstön on käytettävä tätä valmistetta sairaalaolosuhteissa. Yliannostuksen riski on sen vuoksi teoreettinen.

Jos potilaalle annetaan yliannostus MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) -valmistetta, potilaaseen imeytyvää annosta on pienennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidien poistumista elimistöstä pakotetun diureesin ja toistuvan virtsarakon tyhjentämisen avulla.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) -valmisteen yliannostuksen vaikutus johtuu adrenaliinin vapautumisesta. 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.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) ei ole dialysoitavissa. Potilaalle annetun efektiivisen annoksen arvioimisesta voi olla hyötyä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Radioaktiiviset lääkevalmisteet kasvainten diagnosointiin. ATC-koodi: V09IX01.

#### Vaikutusmekanismi

Iobenguaani ( $^{123}\text{I}$ ) on radiojoditettu aralkyyliguanidiini. Sen rakenne sisältää guanidiiniryhmän guanetidiniinistä, joka on sidoksissa bentsyyliiniryhmään, johon jodia lisätään. Guanetidiniin tavoin aralkyyliguanidiinit ovat adrenergisiä hermosolujen salpaajia. Adrenergisten hermosolujen ja lisämunuaisen kromafiinisolujen toiminnallisen samankaltaisuuden seurauksena iobenguaani ( $^{123}\text{I}$ ) kertyy etupäässä lisämunuaisen ytimeen. Lisäksi esiintyy kertymistä sydänlihakseen. Erilaisista aralkyyliguanidiineista iobenguaani ( $^{123}\text{I}$ ) on suositeltava aine, koska sitä imeytyy maksaan vähiten ja se on stabiilein *in vivo*, mistä johtuen vapaata jodia kertyy kilpirauhaseen mahdollisimman vähän.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisiin tutkimuksiin käytetyillä kemiallisilla pitoisuuksilla iobenguaanilla ( $^{123}\text{I}$ ) ei näytä olevan farmakodynaamista vaikutusta. Iobenguaani ( $^{123}\text{I}$ ) saattaa kuitenkin lisätä noradrenaliinin vapautumista kromafiinisista jyväsistä ja aiheuttaa ohimenevän hypertensiovaiheen (ks. myös kohta 4.4).

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Jakautuminen ja kertyminen elimiin

Iobenguaanin ( $^{123}\text{I}$ ) jakautumismallin mukaan se kertyy alussa maksaan (33 % annetusta annoksesta) ja huomattavasti vähemmän keuhkoihin (3 %), sydänlihakseen (0,8 %), pernaan (0,6 %) ja sylkirauhasiin (0,4 %). Koska iobenguaani ( $^{123}\text{I}$ ) kertyy normaaleihin lisämunuaisiin (lisämunuaisyttimeen), ne pystytään kuvantamaan. Kertyminen hyperplastisiin lisämunuaisiin on voimakasta.

Iobenguaanin ( $^{123}\text{I}$ ) siirtyminen hermostopienasta peräisin olevien solujen solukalvojen läpi on aktiivinen prosessi, kun lääkkeen pitoisuus on alhainen (kuten diagnostisissa annoksissa).

Kertymismekanismi pystytään estämään antamalla potilaalle inhibiittoreita kuten kokaiinia tai desmetyyli-imipramiinia.

Imeytymisen jälkeen aktiivinen mekanismi siirtää ainakin osan solunsisäisestä iobenguaanista ( $^{123}\text{I}$ ) solujen varastointirakeisiin.

### Eliminaatio

Iobenguaani (<sup>123</sup>I) erittyy suurelta osin muuttumattomana munuaisten kautta. 70–90 % annetuista annoksista poistuu virtsan mukana 4 päivän kuluessa. Virtsasssa on tunnistettu seuraavia metabolisia hajoamistuotteita: radioaktiivista jodia, radioaktiivista metajodohippuraanihappoa, radioaktiivista hydroksijodo-bentsyyliguanidiinia ja radioaktiivista metajodobentsoehappoa. Näiden aineiden osuus on noin 5–15 % annetusta annoksesta.

### Puoliintumisaika

Efektiivinen puoliintumisaika on 11,4 tuntia.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty.

## **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 rotilla mm. hengitysvaikeuksia, 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.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi säännöllisesti tai jatkuvasti.

Käytetyillä testausmenetelmillä ei saatu merkkejä mutageenisista vaikutuksista.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole toistaiseksi tehty eläimillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti ja injektiovesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

### **6.3 Kesto aika**

MIBG (<sup>123</sup>I) injektioneste, liuos vanhenee 20 tuntia aktiivisuuden referenssipäivästä ja -ajasta (ART). Aktiivisuuden referenssipäivä ja -aika sekä viimeinen käyttöpäivämäärä ilmoitetaan suojauksen etiketissä.

Säilytä ensimmäisen injektiopullosta poistamisen jälkeen jääkaapissa (2°C – 8°C) alkuperäisessä pakkauksessa ja käytä 8 tunnin kuluessa ylittämättä viimeistä käyttöaika.

Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilisuus on osoitettu 8 tunnin ajan 2°C - 8°C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä välittömästi, ellei avaamis- ja ottamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, käyttöaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä yli 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen injektiopullosta poistamisen jälkeen on kuvattu kohdassa 6.3.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 mL:n lasiampulli (tyyppi 1) suljetaan bromibutylikumitulpalla, joka on sinetöity alumiinikannella. Lasiampulli toimitetaan lyijysuojassa.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) injektioneste, liuos toimitetaan seuraavina aktiivisuusmäärinä aktiivisuuden viitepäivänä ja -aikana:

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 hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

### Yleiset varoitukset

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt määrättyissä kliinisissä olosuhteissa. Niiden vastaanottamiseen, varastointiin, käyttöön, siirtoon ja hävittämiseen sovelletaan toimivaltaisen viranomaisen määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava niin, että ne täyttävät sekä säteilyturvallisuutta että farmaseuttisten valmisteiden laatua koskevat vaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen sen antamista on kohdassa 12.

Valmistetta ei saa käyttää, jos ampullin epäillään vaurioituneen jossain vaiheessa, kun valmistetta saatetaan käyttökuntoon.

Valmiste on annosteltava niin, että kontaminaatoriski ja käyttäjien altistuminen säteilylle on mahdollisimman vähäinen. Riittävästä suojauksesta huolehtiminen on pakollista.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden antaminen aiheuttaa muille henkilöille riskiä, jotka johtuvat ulkoisesta säteilystä tai virtsan, oksennuksen tai muiden biologisten nesteiden aiheuttamasta kontaminaatiosta. Säteilysuojaustoimenpiteisiin on sen vuoksi ryhdyttävä kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

11262



## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993 / 15.09.2008

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2023

## 11. DOSIMETRIA

Alla olevan taulukon tiedot ovat ICRP:n julkaisusta 80, ja ne on laskettu seuraavien oletusten mukaan: Elimistön kokonaisretentiotia kuvataan 3 tunnin (0,36) ja 1,4 päivän (0,63) puoliintumisaikoina, ja pieni osa (0,01) jää maksaan. Kilpirauhasen salpaus oletetaan. Kokonaisaika kehossa on 9,97 tuntia. Alla luetellut tiedot koskevat normaaleja farmakokineettisiä malleja. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt taudin tai aiemman hoidon takia, vaikuttava annosekvivalentti ja elimiin kohdistettava säteilytys saattavat lisääntyä.

Elin	Absorboitu annos radioaktiivista yksikköä kohden (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Virtsarakko	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Luun pinnat	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Aivot	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Rinta	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Sappirakko	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
<i>Maha-suolikanava:</i>					
Mahalaukku	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Ohutsuoli	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Paksusuoli	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(Paksusuolen yläosa)	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058
(Paksusuolen alaosa)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043
Sydän	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Munuaiset	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Maksa	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Keuhkot	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Lihakset	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Ruokatorvi	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Munasarjat	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Haima	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Punainen luuydin	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Iho	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Perna	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Kivekset	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Kateenkorva	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Kilpirauhanen	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Kohtu	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Muut elimet	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
<b>Efektiivinen annos (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>	<b>0,068</b>

70 kg painavan aikuisen efektiivinen annos suositellun maksimiannoksen 400 MBq antamisen jälkeen on noin 5,2 mSv.

Aktiivisuusannoksella 400 MBq tyypillinen säteilyannos kohde-elimeen eli lisämunuaisiin on 6,8 mGy ja tyypilliset säteilyannokset kriittisiin elimiin (maksaan ja virtsarakkoon) ovat 26,8 mGy:tä ja 19,2 mGy:tä, tässä järjestyksessä.

## **12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET**

Tämä on käyttövalmis lääkevalmiste. Valmiste voidaan kuitenkin laimentaa injektioneiteisiin käytettävällä vedellä tai 5 % glukoosiliuoksella, jos tilavuuden lisääminen helpottaa antamista.

Valmiste on vedettävä injektiopullosta ruiskuun aseptisissä olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa koskaan avata. Kunitulpan desinfioinnin jälkeen liuos on vedettävä injektiopullon tulpan läpi kertakäyttöruiskulla, jossa on sopiva suojaus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista antolaitetta.

Jos injektiopullon epäillään vioittuneen, tuotetta ei saa käyttää.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla FIMEAn verkkosivuilla osoitteessa [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) 74 MBq/mL injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 mL innehåller 74 MBq jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) vid referenstidpunkt för aktiviteten och 0,5 mg jobenguansulfat.

Jod-123 ( $^{123}\text{I}$ ) sönderfaller till stabilt tellur-123 med en halveringstid på 13,2 timmar under avgivande av ren gammastrålning med huvudsakliga energi på 159 keV (83,6 %) och röntgenstrålning på 27 keV.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).  
Klar, färglös eller svagt gul lösning.  
Produktens pH är 4,0–5,0.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostik.

- Lokalisering av neuroendokrina tumörer såsom feokromocytom, paragangliom, kemodektom och ganglioneurom.
- Detektering, stadiindelning och uppföljning av neuroblastomterapi.
- Utvärdering av upptag av jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) för terapiplanering.
- Funktionsstudier av binjuremärgen (hyperplasi) och myokardiet (sympatisk innervation).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Vuxna

Rekommenderat aktivitetsintervall är 110-400 MBq baserat på en patient med genomsnittlig vikt (70 kg).

##### Äldre

Inget särskilt doseringsschema krävs för äldre patienter.

##### Nedsatt njurfunktion

Mängden administrerad aktivitet måste noggrant övervägas eftersom det föreligger en risk för ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

##### Pediatrisk population

Användning till barn och ungdomar måste övervägas noggrant utifrån kliniska behov och bedömning av nytta-riskförhållandet i denna patientgrupp. De aktiviteter som administreras till barn och ungdomar

kan beräknas enligt rekommendationerna i EANM:s doseringskort (2016) med hjälp av följande formel:

$A[MBq]_{\text{Administrerad}} = \text{Baslinjeaktivitet} \times \text{Multipl} (\text{med en baslinjeaktivitet på } 28,0)$

Vikt (kg)	Multipl	Vikt (kg)	Multipl	Vikt (kg)	Multipl
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

För mycket små barn (upp till 1 år) krävs en minsta dos på 37 MBq för att erhålla bilder av tillräckligt god kvalitet.

Säkerhet och effekt för MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) hos pediatrika patienter < 1 månad har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Flerdosinjektionsflaska.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) administreras via långsam (minst 5 minuter) intravenös injektion eller infusion (se avsnitt 4.4 och 4.8). Volymen för administrering kan vid behov ökas genom spädning.

Lösningens låga pH-värde kan orsaka smärta vid injektionsstället (se avsnitt 4.8). Spolning med koksaltlösning rekommenderas efter administrering av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För information om hur man förbereder patienten, se avsnitt 4.4.

#### Scintigrafi

- *Neuroendokrin tumör-scintigrafi*: helkroppsscintigrafi och/eller bilder av relevanta organ och/eller SPECT-bilder erhålls 24 timmar efter det att MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) administrerats. Bildtagningen upprepas slutligen efter 48 timmar.
- *Myokardscintigrafi*: scintigrafi av bröstorganen vid 15 min (tidig bild) och 4 timmar (sen bild) efter administrering av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) slutligen följt av en singelfotonsdetektortomografi (SPECT).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Vid fall av överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner måste administreringen av läkemedlet avbrytas omedelbart och intravenös behandling påbörjas vid behov. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i nödsituationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning, såsom endotrakealtub och respirator, vara omedelbart tillgängliga.

#### Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient gäller exponeringen för strålning ska kunna motiveras med den sannolika nyttan. Den administrerade aktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla det avsedda diagnostiska resultatet.

#### Patienter med nedsatt sympatiskt nervsystem

Hos patienter som lider av kliniska tillstånd som påverkar nervsystemet eller det sympatiska systemets funktion, såsom Parkinsons syndrom, kan ett minskat hjärtupptag av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) observeras oavsett hjärtpatologi.

#### Nedsatt njurfunktion

Nytta-riskförhållandet måste nogt övervägas för dessa patienter eftersom en ökad exponering för strålning är möjlig.

Allvarlig njurinsufficiens kan orsaka försämrade avbildningsresultat eftersom jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) huvudsakligen utsöndras via njurarna.

#### Pediatrisk population

Information om användning på barn finns i avsnitt 4.2.

Indikationen måste nogt övervägas eftersom den effektiva dosen per Mbq är högre än för vuxna (se avsnitt 11).

#### Förberedelse av patient

- Läkemedel som kan förväntas reducera upptaget av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) ska utsättas innan behandlingen påbörjas (vanligtvis 4 biologiska halveringstider innan) (se avsnitt 4.5).

- För att minimera stråldosen till sköldkörteln bör sköldkörtelns upptag av fritt jod förhindras med hjälp av stabilt jod som administreras oralt:

- Hos vuxna ska sköldkörtelblockad utföras ungefär 1 timme före injektion med MIBG ( $^{123}\text{I}$ ), genom en engångsadministrering av kaliumjodid (130 mg) eller kaliumjodat (170 mg) (se tabell 1 nedan).
- Hos ungdomar, barn och spädbarn ska sköldkörtelblockad utföras genom administrering av kaliumjodid eller kaliumjodat, ungefär en timme före MIBG ( $^{123}\text{I}$ )-injektionen, på kvällen på injektionsdagen och följande dag (totalt 3 intag på 2 dagar). Rekommenderade doser för sköldkörtelblockad ska baseras på patientens åldersgrupp (se tabell 1 nedan).

**Tabell 1:** Rekommenderade doser per administrering, för sköldkörtelblockad, hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna

Patientens åldersgrupp	Kaliumjodid (mg)	Kaliumjodat (mg)
Spädbarn (1 månad-3 år)*	32	42
Barn (3-12 år)*	65	85
Ungdomar (> 12 år)*	130	170
Vuxna **	130	170

\* 3 administreringar krävs på 2 dagar

\*\* endast en enda administrering krävs

- Kaliumperklorat eller natriumperklorat kan användas till patienter som tidigare reagerat på jod.

- Hos barn och spädbarn kan sederig krävas för att utföra SPECT-bildtagningar.

- Patienten ska vara väl hydrerad före undersökningen och ombeds tömma urinblåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

#### Särskilda varningar

Upptag av jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) i kromaffina granula kan teoretiskt orsaka snabb noradrenalinutsöndring vilket kan framkalla blodtryckshöjning. Detta föranleder konstant övervakning av patienten under administrering. MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) måste ges långsamt (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Paravenös injektion måste undvikas på grund av risken för lokal vävnadsnekros (se avsnitt 4.8).

Injektionen ska vara strikt intravenös för att undvika lokal utfällning och strålning av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ). Vid

paravenös injektion ska injektionen omedelbart avbrytas och injektionsstället värmas och vila i upphöjt läge. När strålningsnekros uppstår, kan kirurgiskt ingrepp bli nödvändigt.

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

För försiktighetsåtgärder med avseende på miljöfara, se avsnitt 6.6.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det är känt eller kan förväntas att följande läkemedel antingen förlänger eller reducerar upptaget av jobenguan i neurallistumörer:

- nifedipin (en Ca-kanalblockerare) har rapporterats ge förlängd retention av jobenguan.
- minskat upptag har observerats under terapeutisk regim vid administrering av reserpin, labetalol, kalciumkanalblockerare (diltiazem, nifedipin, verapamil), tricykliska antidepressiva (amitriptylin, imipramin och derivat), sympatomimetika (förekommande i nasalsprayer som fenylefrin, efedrin eller fenypropolanamin), kokain, fentiazin.

Dessa läkemedel skall utsättas före administrering av jobenguan (<sup>123</sup>I) (minst 4 biologiska halveringstider innan, för att säkerställa fullständig ”wash-out”).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

När det är nödvändigt att ge radioaktiva läkemedel till en fertil kvinna är det viktigt att man alltid utreder om hon är gravid. En kvinna med utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Vid tveksamheter om kvinnan är gravid (om en menstruation har uteblivit, om kvinnan har mycket oregelbundna menstruationer, etc.) ska alternativ teknik som inte innebär joniserande strålning (om det finns sådana) erbjudas patienten.

##### Graviditet

När gravida kvinnor undersöks med hjälp av radionuklider utsätts även fostret för strålningsdoser. Under en graviditet bör därför endast nödvändiga undersökningar utföras, när den förväntade nyttan vida överväger de risker som moder och foster utsätts för.

##### Amning

Innan ett radioaktivt läkemedel ges till en kvinna som ammar, måste man överväga om det är rimligt att uppskjuta administreringen av radionuklider tills amningen upphört och om det mest lämpliga valet av radioaktivt läkemedel har gjorts med hänsyn till utsöndring av aktivitet i bröstmjölk. Jobenguan (<sup>123</sup>I) utsöndras delvis i bröstmjölk. I de fall där administrering bedöms vara nödvändig ska amningen avbrytas under tre dagar och då mjölken kasseras.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

MIBG (<sup>123</sup>I) har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Tabell med listade biverkningar

Följande tabell innehåller biverkningarna listade efter organsystemklass i MedDRA-systemet. Frekvenserna definieras enligt följande:

mycket vanliga  $\geq 1/10$ ;

vanliga  $\geq 1/100$  till  $<1/10$ ;

mindre vanliga från  $\geq 1/1\ 000$  till  $<1/100$ ;

sällsynta från  $\geq 1/10\ 000$  till  $<1/1\ 000$ ;

mycket sällsynta  $<1/10\ 000$ ;

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Klassificering av organsystem</i>	<i>Biverkningar*</i>	<i>Frekvens</i>
<b>Immunsystemet</b>	Överkänslighet Anafylaktoida reaktioner	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel Huvudvärk Parestesi	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>	Takykardi Hjärtklappning	Ingen känd frekvens
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Dyspné.	Ingen känd frekvens
<b>Blodkärl</b>	Övergående hypertoni. Rodnad	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	Bukkrampor, buksmärta Illamående Kräkningar	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Urtikaria Hudutslag Erytem	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Smärta vid injektionsstället Lokalt ödem Reaktion vid injektionsstället Värmekänsla Frossa	Ingen känd frekvens
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Strålningsnekros efter paravenös läkemedelsadministrering.	Ingen känd frekvens

\* Biverkningar som härrör från spontan rapportering

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Katekolaminkris

När läkemedlet administreras för snabbt kan hjärtklappning, takykardi, dyspné, värmekänsla, övergående hypertoni, bukkramper och smärta inträffa redan under eller omedelbart efter administrering (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dessa symtom försvinner inom en timme.

##### Överkänslighet

Överkänslighet har förekommit, t.ex. rodnad, hudutslag, erytem, urtikaria, illamående, frossa och andra symtom på anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

##### Reaktioner vid injektionsstället på grund av paravenös administrering

Lokal paravenös administrering har rapporterats och kan orsaka lokala vävnadsreaktioner, såsom smärta vid injektionsstället, lokalt ödem och strålningsnekros (se avsnitt 4.4).

##### Allmänna råd

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 5,2 mSv, när maximal rekommenderad aktivitet på 400 MBq administreras, förväntas risken för dessa biverkningar vara låg.

##### 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 direkt till:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Denna produkt får bara användas av behörig personal i därför avsedd klinisk miljö på sjukhus. Risken för överdosering är därför teoretisk.

Vid administrering av en överdosering av strålning med MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) bör den absorberade dosen till patienten reduceras där det är möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen genom forcerad diures och frekvent blåstömning.

Effekten av en överdos av MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) beror på adrenalinfrisättning. Denna effekt är kortvarig och erfordrar stödåtgärder i avsikt att sänka blodtrycket. Omedelbar injektion av en snabbverkande alfa-adrenerg blockerare (fentolamin) följd av en betablockerare (propranolol) behövs. På grund av den renala eliminationsvägen är det viktigt att ha högsta möjliga urinflöde för att reducera påverkan av strålningen.

MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) är inte dialyserbar. Det kan underlätta att beräkna vilken effektiv dos som har använts.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiskt radiofarmaka, tumördetektion.

ATC-kod: V09IX01.

#### Verkningsmekanism

Jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) är en radiojoderad aralkylguanidin. Dess struktur innehåller guanidingruppen från guanetidin kopplad till en bensylgrupp till vilken jod tillsatts. Guanetidin såväl som aralkylguanidiner är adrenergneuro blockerande ämnen. Som en konsekvens av den funktionella likheten mellan adrenerga neuron och de kromaffina cellerna i binjuremärgen lokaliseras jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) företrädesvis i binjuremärgen. Dessutom sker lokaliseringen i myokardiet.

Av olika aralkylguanidiner är jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) att föredra p g a lågt leverupptag och god stabilitet *in vivo*. Detta resulterar i lägsta möjliga upptag av fri jod i sköldkörteln.

#### Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar förefaller jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) inte ha någon farmakodynamisk aktivitet. Jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) kan dock öka frisättningen av noradrenalin från kromaffina granula och orsaka en övergående episod av hypertoni (se även avsnitt 4.4).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Distribution och organupptag

Distributionsmönstret hos jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) inkluderar snabbt initialt upptag i levern (33 % av administrerad dos) och avsevärt lägre upptag i lungor (3 %), myokardium (0,8 %), mjälte (0,6 %) och spottkörtlar (0,4 %). Upptag i normala binjuror (binjuremärg) kan leda till visualisering med jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ). Hyperplastiska binjuror ger högt upptag.

Transport av jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) genom cellmembranet hos celler med ursprung i neurallisten är en aktiv process, om koncentrationen av läkemedlet är låg (som i diagnostiska doser). Upptagsmekanismen hämmas genom upptag av inhibitorer som kokain eller desmetylimipramin.

Efter upptag transporteras åtminstone en del av intracellulärt jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) till förvaringsgranula i cellerna.

#### Eliminering

Jobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) utsöndras till största delen via njurarna. 70-90 % av administrerad dos återfinns i urinen inom 4 dagar. Följande metaboliter har identifierats i urin: radiojodid, radiojoderad meta-jodhippursyra, radiojoderad hydroxijodobensylguanidin och radiojoderad meta-jodobensoesyra. Dessa substanser står för cirka 5-15 % av den administrerade dosen.



### Halveringstid

Den effektiva halveringstiden är 11,4 timmar.

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte fastställts.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Hos hundar är 20 mg/kg letal dos. Lägre dosnivåer (14 mg/kg) förorsakar transienta kliniska tecken på toxisk effekt. Upprepad tillförsel på 20-40 mg/kg i v till råttor ger tecken på allvarlig klinisk toxicitet. Upprepad tillförsel av 5-20 mg/kg i v ger effekter som andningssvårigheter, men långtidseffekter är endast en mindre viktökning hos lever och hjärta.

Upprepad tillförsel på 2,5-10 mg/kg i v till hund ger kliniska effekter inkluderande förhöjt blodtryck, onormal hjärtrytm och puls, men allt är av transient natur.

Detta preparat är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Med de testsystem som använts kunde inga mutagena effekter påvisas.

Långtidsstudier av cancerframkallande egenskaper har inte utförts.

Reproduktionstoxikologiska studier på djur har ännu inte utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

### **6.3 Hållbarhet**

MIBG (<sup>123</sup>I) injektionsvätska, lösning förfaller 20 timmar efter referenstidpunkten för aktiviteten (ART). Uppgiften om referenstidpunkt för aktivitet och utgångstidpunkt finns på etiketten på blyskyddet.

Efter första uttaget ur injektionsflaskan, förvara i kylskåp (2°C - 8°C) i originalförpackningen och använd inom 8 timmar utan att överskrida utgångstiden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 8 timmar vid 2°C - 8°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings- och uttagssättet utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och -förhållanden under användning.

### **6.4 Särskilda förvarningsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

För förvaringsanvisningar efter första uttaget av läkemedlet ur injektionsflaskan, se avsnitt 6.3.

Förvaras i enlighet med nationella föreskrifter för radioaktivt material.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska 10 mL av glas (typ 1) försluten med bromobutylgummipropp, förseglad med aluminiumkapsyl. Injektionsflaskan levereras i blyskydd.

MIBG ( $^{123}\text{T}$ ) injektionsvätska, lösning, tillhandahålles i följande aktivitetsmängd vid referenstidpunkten:

74 MBq i 1 mL  
148 MBq i 2 mL  
222 MBq i 3 mL  
296 MBq i 4 mL  
370 MBq i 5 mL

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

### Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av godkända personer i kliniska lokaler avsedda för detta syfte. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion är föremål för bestämmelser och/eller gällande licenser från kompetent officiell organisation.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller krav på både strålnings säkerhet och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

Om injektionsflaskorna inte är intakta under beredningen av denna produkt ska de inte användas.

Administreringsmetoderna ska utföras på så sätt att det föreligger minimal risk att läkemedlet kontamineras eller att användaren utsätts för strålning. Adekvat strålskydd är obligatoriskt.

Administrering av radioaktiva läkemedel framkallar risker för andra personer från extern strålning eller kontaminering genom spill av urin, kräkning eller andra biologiska vätskor. Strålskyddsåtgärder, i enlighet med nationella föreskrifter, måste därför vidtas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Curium Netherlands B.V.  
Westerduinweg 3  
1755 LE PETTEN  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11262

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

29.11.1993 / 15.09.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.06.2023

## 11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Data listad nedan är ur ICRP:s publikation 80 "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals" och beräknas enligt följande antaganden:

Den totala kroppsretentionen beskrivs med halveringstider på 3 timmar (0,36) och 1,4 dagar (0,63), med en liten del (0,01) kvar i levern. Man antar att sköldkörteln blockeras. Den totala uppehållstiden i kroppen är 9,97 timmar.

De uppgifter som anges nedan gäller vid normal farmakokinetisk funktion. I synnerhet då njurfunktionen är nedsatt, beroende på sjukdom eller tidigare behandling kan effektiva dosekvivalenten och den absorberade dosen i organen öka betydligt.

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitetseenhet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurarna	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blåsan	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Benytor	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Hjärna	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Bröst	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Gallblåsa	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
<i>Mag-tarmkanalen:</i>					
Mage	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Tunntarmen	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Tjocktarmen	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(övre tjocktarmen)	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058
(Nedre tjocktarmen)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043
Hjärtat	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Njurar	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Lever	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Lungor	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muskler	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Matstrupe	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Äggstockar	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Bukspottkörteln	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Röd benmärg	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Hud	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Mjälte	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testiklar	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Tymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Sköldkörtel	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Livmoder	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Övriga organ	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
<b>Effektiv dos (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>	<b>0,068</b>

Den effektiva dosen från administrering av en maximal rekommenderad aktivitet på 400 MBq för en vuxen som väger 70 kg är cirka 5,2 mSv.

För en administrerad aktivitet på 400 MBq är den typiska stråldosen till målorganet binjurarna 6,8 mGy och de typiska stråldoserna till de kritiska organen (lever och urinblåsa) 26,8 mGy respektive 19,2 mGy.

## **12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA**

Detta läkemedel är färdigt för användning. Produkten kan dock spädas med vatten för injektionsvätskor eller med en 5 % glukos-lösning i vatten om det är önskvärt att öka volymen för att underlätta administreringen.

Uppdragningarna ska utföras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får aldrig öppnas. Efter desinficering av proppen ska lösningen dras upp via proppen med en endosspruta ansluten med lämplig avskärmning och en steril engångsnål eller med ett godkänd automatiskt applikationssystem. Om injektionsflaskan inte är intakt ska produkten inte användas.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på FIMEA, [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).