VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MIBG (^{123}I) 74 MBq/mL injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 mL sisältää 74 MBq iobenguaania (^{123}I) 74 MBq toimen referenssipäivänä ja -aikana ja iobenguaanisulfaattia 0,5 mg.

Jodi-123 (^{123}I):n puoliintumisaika on 13,2 tuntia. Se hajoaa stabiiliksi tellurium-123:ksi lähettämällä gammasäteilyä, jonka 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 (^{123}I) kertymisen määrittäminen hoidon suunnittelua varten.
- Lisämunuaisytimen (hyperplasia) ja sydänlihaksen (sympaattinen innervointi) toiminnan tutkiminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Iäkkäät potilaat
Iäkkäät 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}I) turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Moniannosinjektiopullo.

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

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

Luvussa 12 on ohjeet lääkevalmisteen aimentamiseksi ennen potilaalle antoa.
Luvussa 4.4 on ohjeet potilaan valmistelemisesta.

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}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}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 (^{123}I) kertymisen 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 (^{123}I) erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

Pediatriset potilaat
Tietoa käytöstä pediatrisille potilaille, ks. kohta 4.2.
Käyttöaiheen huolellinen arviointi on tarpeen, koska tehollinen annos per MBq on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

Potilaan valmisteleminen
- Kun lääkityksen tiedetään tai oletetaan vähentävän MIBG:n (^{123}I) kertymistä, lääkityksen keskeyttämistä on harkittava, mikäli se on turvallista potilaalle. Tavallisesti katsotaan, että viisi biologista puoliintumisaikaa riittää lääkkeen täydelliseen poistumiseen elimistöstä (ks. kohta 4.5).
- Kilpirauhasen säteilyannoksen minimoimiseksi vapaan jodin kertyminen kilpirauhaseen on estettävä käyttämällä suun kautta annettavaa jodia:

- Aikuisilla kilpirauhasen salpaus tulisi tehdä noin tunti ennen MIBG (^{123}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 (^{123}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 (^{123}I) kertyminen kromaffiinisiin jyväsiin voi teoriassa aiheuttaa nopeaa noradrenaliinin eritystä, mikä voi aiheuttaa hypertensiivisen kriisin. Tämä edellyttää potilaan jatkuvaa seurantaa valmisteen antamisen aikana. MIBG (^{123}I) on annettava hitaasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Laskimon ulkopuolista injektiota on vältettävä paikallisen kudosnekroosin riskin vuoksi (ks. kohta 4.8). Injektio täytyy ehdottomasti laittaa laskimoon, jotta vältetään MIBG:n (^{123}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 injektiopullo 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

Joidenkin lääkkeiden on todettu liittyvän iobenguaanin (^{123}I) vähentyneeseen kertymiseen, jolloin kuvantamistulosten laatu voi heikentyä ja tulokset saattavat olla harhaanjohtavia. Etenkin aineet, jotka häiritsevät noradrenaliinin kuljetusta tai vesikulaarista varastoitumista joko suoraan tai välillisesti, voivat haitata iobenguaanin (^{123}I) kertymistä tai retentiota.

Taulukossa 2 on esimerkkejä tällaisista lääkevalmisteista. Luettelo ei ole tyhjentävä. Näitä yhteisvaikutuksia tukeva näyttö vaihtelee; potilailla dokumentoitu näyttö on rajallista, ja muu näyttö perustuu in vitro -tietoihin, eläintutkimuksiin tai sellaiseen farmakologiseen harkintaan, jota ei ole suoraan vahvistettu.

Näiden lääkehoitojen keskeyttämistä voidaan harkita ennen iobenguaanin (^{123}I) antamista, jos se on kliinisesti asianmukaista ja turvallista potilaalle. Mikäli lääkkeen täydellistä poistumista elimistöstä pidetään välttämättömänä, noin viiden biologisen puoliintumisajan pituista eliminaatiojaksoa pidetään yleensä riittävänä.

Taulukko 2: Lääkevalmisteet, jotka voivat vähentää iobenguaanin (^{123}I) kertymistä: luokittelu lääkeluokan ja näytön tason mukaan

Lääkeluokka	Alaluokka	Lääke	Suora NET-esto*	Näytön tyyppi
Verenpainelääkkeet/ kardiovaskulaariset lääkkeet	Beetasalpaajat	Labetaloli	Kyllä	Kliininen
	Alfasalpaajat	Fenoksibentsamiini	Ei	Kliininen
	Kalsiumkanavan salpaajat	Nifedipiini**	Ei	Kliininen
	Adrenergisten neuronien salpaajat	Reserpiini	Ei	Eläin
		Guanetidiini		Eläin
		Bretyliumtosilaatti		Farmakologinen
Masennuslääkkeet	Trisykliset masennuslääkkeet	Amitriptyliini	Kyllä	Kliininen
		Desipramiini		Kliininen
		Doksepiini		In vitro
		Imipramiini		Kliininen
	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät	Milnasipraani	Kyllä	Kliininen
	Noradrenergisesti ja spesifisti serotonergisesti vaikuttavat masennuslääkkeet	Mirtatsapiini	Ei	Kliininen
Sympatomimeetit	Keskushermostostimulantit	Kokaiini	Kyllä	Kliininen
		Metamfetamiini		Eläin
		Modafiniili		Eläin
	Sympatomimeettiset amiinit	Efedriini	Kyllä	Kliininen
		Pseudoefedriini		Kliininen

Lääkeluokka	Alaluokka	Lääke	Suora NET-esto*	Näytön tyyppi
		Fenyylipropanoliamiini		Kliininen
	Alfa-agonistit (dekongestantit)	Fenyyliefriini	Ei	Kliininen
		Oksimetatsoliini		Farmakologinen
		Ksylometatsoliini		Farmakologinen
	Beeta-2 -agonistit (bronkodilaattorit)	Fenoteroli		Eläin
		Salbutamoli		Eläin
		Terbutaliini		Eläin
Analgeetit	Monoamiinivaikutteiset opioidit	Tramadoli	Kyllä	In vitro
Parkinsonin taudin lääkkeet	Monoamiinioksidaasin estäjät	Selegiliini	Ei	Kliininen

* Suora NET:n esto viittaa lääkevalmisteisiin, jotka sitoutuvat noradrenaliinin kuljettajaan ja estävät sen toimintaa tai toimivat substraatteina kilpaillen noradrenaliinin kanssa kertymisestä. Lääkkeet, jotka vaikuttavat NET:n välityksellä tapahtuvaan kertymiseen epäsuorasti, voivat tehdä sen säätelemällä noradrenaliinin vapautumista, vesikkelien tyhjenemistä tai retentiota reseptorivälitteisten vaikutusten kautta tai muulla tavoin.
** Nifedipiinin on todettu liittyvän MIBG:n pitkittyneeseen retentioon.

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 (^{123}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 (^{123}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 ≥ 1/10; yleinen ≥ 1/100, < 1/10; melko harvinainen ≥ 1/1000, < 1/100; harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1000; hyvin harvinainen < 1/10 000; yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	*Haittavaikutusten**	*Yleisyydet*

Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys Anafylaktoidiset reaktiot	Tuntematon
Hermosto	Huimaus päänsärky Parestesia	Tuntematon
Sydän	Takykardia Sydämentykytys	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Tuntematon
Verisuonisto	Ohimenevä hypertensio Kasvojen punoitus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Vatsakouristukset, vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma Ihottuma Punoitus	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan kipu Paikallinen turvotus Pistoskohdan reaktiot Kuumotus Vilunväristykset	Tuntematon
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	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, vatsakramppeja 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 injektiokohdan reaktiot
Paikallisia laskimon ulkopuolisia injektioita on raportoitu ja nämä voivat aiheuttaa paikallisia kudosreaktioita, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:
www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Valtuutetun henkilöstön on käytettävä tätä valmistetta sairaalaolosuhteissa. Yliannostuksen riski on sen vuoksi teoreettinen.
Jos potilaalle annetaan yliannostus MIBG (^{123}I) -valmistetta, potilaaseen kertyvää annosta on pienennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidien poistumista elimistöstä pakotetun diureesin ja toistuvan virtsarakon tyhjentämisen avulla.
MIBG (^{123}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}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}I) on radiojoditettu aralkyyliguanidiini. Sen rakenne sisältää guanidiiniryhmän guanetidiinistä, joka on sidoksissa bentsyyliryhmään, johon jodia lisätään. Guanetidiinin tavoin aralkyyliguanidiinit ovat adrenergisiä hermosolujen salpaajia. Adrenergisten hermosolujen ja lisämunuaisen kromafiinisolujen toiminnallisen samankaltaisuuden seurauksena iobenguaani (^{123}I) kertyy etupäässä lisämunuaisen ytimeen. Lisäksi esiintyy kertymistä sydänlihakseen.
Erilaisista aralkyyliguanidiineista iobenguaani (^{123}I) on suositeltava aine, koska sitä kertyy maksaan vähiten ja se on stabiilein *in vivo*, mistä johtuen vapaata jodidia kertyy kilpirauhaseen mahdollisimman vähän.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen ja kertyminen elimiin
Iobenguaanin (^{123}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}I) kertyy normaaleihin lisämunuaisiin (lisämunuaisytimeen), ne pystytään kuvantamaan. Kertyminen hyperplastisiin lisämunuaisiin on voimakasta.
Iobenguaanin (^{123}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 desipramiinia.
Kertymisen jälkeen aktiivinen mekanismi siirtää ainakin osan solunsisäisestä iobenguaanista (^{123}I) solujen varastointirakeisiin.

Eliminaatio
Iobenguaani (^{123}I) erittyy suurelta osin muuttumattomana munuaisten kautta. 70–90 % annetuista

annoksista poistuu virtsan mukana 4 päivän kuluessa. Virtsassa 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 Kestoaika

MIBG (^{123}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 käyttöaikaa.
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 bromibutyylikumitulpalla, joka on sinetöity alumiinikannella. Lasiampulli toimitetaan lyijysuojassa.

MIBG (^{123}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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset
Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt määrätyissä 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 aseptisia 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 kontaminaatioriski ja käyttäjien altistuminen säteilylle on mahdollisimman vähäinen. Riittävästä suojauksesta huolehtiminen on pakollista.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jätemateriaali 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

20.10.2026

11. DOSIMETRIA

Alla olevan taulukon tiedot ovat ICRP:n julkaisusta 80, ja ne on laskettu seuraavien oletusten mukaan: Elimistön kokonaisretentiota 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
Maha-suolikanava:					
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
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	**0,013**	**0,017**	**0,026**	**0,037**	**0,068**

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 injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 5 % glukoosiliuoksella, jos tilavuuden lisääminen helpottaa antamista.

Valmiste on vedettävä injektiopullosta ruiskuun aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa koskaan avata. Kumitulpan 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.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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, stadieindelning och uppföljning av neuroblastomterapi.
- Utvärdering av upptag av jobenguan (^{123}I) för terapiplanering.
- Funktionsstudier av binjuremärgen (hyperplasi) och myokardiet (sympatisk innervation).

4.2 Dosering och administreringssätt

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***]**Administrerad = Baslinjeaktivitet x Multipel (med en baslinjeaktivitet på 28,0)

Vikt (kg)	Multipel	Vikt (kg)	Multipel	Vikt (kg)	Multipel
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}I) hos pediatriska patienter < 1 månad har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Flerdosinjektionsflaska.

MIBG (^{123}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}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}I) administrerats. Bildtagningen upprepas slutligen efter 48 timmar.
- *Myokardscintigrafi:* scintigrafi av bröstkorgen vid 15 min (tidig bild) och 4 timmar (sen bild) efter administrering av MIBG (^{123}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}I) observeras oavsett hjärtpatologi.

Nedsatt njurfunktion
Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas för dessa patienter eftersom en ökad exponering för strålning är möjlig.
Allvarlig njurinsufficiens kan orsaka försämrade avbildningsresultat eftersom jobenguan (^{123}I) huvudsakligen utsöndras via njurarna.

Pediatrisk population
Information om användning på barn finns i avsnitt 4.2.
Indikationen måste noga övervägas eftersom den effektiva dosen per Mbq är högre än för vuxna (se avsnitt 11).

Förberedelse av patient
- Avbrott bör övervägas för läkemedel som kan förväntas reducera upptaget av MIBG (I-123) om detta är säkert för patienten. Vanligtvis anses ett avbrott på 5 biologiska halveringstider vara tillräckligt för en fullständig clearance av läkemedlet) (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}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}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)	Kalium jodat (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 sedering 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}I) i kromaffina granula kan teoretiskt orsaka snabb noradrenalinutsöndring vilket kan framkalla blodtryckshöjning. Detta föranleder konstant övervakning av patienten under administrering. MIBG (^{123}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}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

Vissa läkemedel har förknippats med reducerat upptag av jobenguan (^{123}I), vilket kan leda till suboptimala eller potentiellt vilseledande avbildningsresultat. Framförallt kan agenser som interfererar med noradrenalintransport eller vesikulär lagring – antingen direkt eller indirekt – påverka upptaget eller retentionen av jobenguan (^{123}I).

Exempel på sådana läkemedel anges i tabell 2. Denna lista är inte heltäckande. Evidensnivån som stödjer dessa interaktioner varierar: endast ett begränsat antal har dokumenterats hos patienter, medan andra baserar på in vitro-data, djurstudier eller farmakologiska resonemang utan direkt klinisk bekräftelse.

Om det är kliniskt lämpligt och säkert för patienten kan utsättning av dessa läkemedel övervägas före administrering av jobenguan (^{123}I). Om en fullständig clearance av läkemedlet anses vara nödvändig brukar en ”wash-out”-period på cirka fem biologiska halveringstider betraktas som tillräcklig.

Tabell 2: Läkemedel som troligtvis reducerar upptag av jobenguan (^{123}I): klassificering enligt läkemedelsklass och evidensnivå

Läkemedelsklass	Underkategori av läkemedel	Läkemedel	Direkt NET-hämning*	Typ av evidens
Blodtryckssänkande läkemedel/hjärt-kärlläkemedel	Betablockerare	Labetalol	Ja	Kliniska
	Alfaadrenerg antagonist	Fenoxibensamin	Nej	Kliniska
	Kalciumkanalblockerare	Nifedipin**	Nej	Kliniska
	Adrenerga neuronblockerare	Reserpin	Nej	Djur
		Guanetidin		Djur
		Bretyltosilat		Farmakologiska
Antidepressiva	Tricykliska antidepressiva	Amitryptilin	Ja	Kliniska
		Desipramin		Kliniska
		Doxepin		In vitro
		Imipramin		Kliniska
	Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare	Milnacipran	Ja	Kliniska
	Noradrenerga och selektiva serotonerga antidepressiva	Mirtazapin	Nej	Kliniska
Sympatomimetiska medel	Centralstimulerande medel	Kokain	Ja	Kliniska
		Metamfetamin		Djur
		Modafinil		Djur
	Sympatomimetiska aminer	Efedrin	Ja	Kliniska
		Pseudoefedrin		Kliniska
		Fenylpropanolamin		Kliniska

Läkemedelsklass	Underkategori av läkemedel	Läkemedel	Direkt NET-hämning*	Typ av evidens
	Alfa-agonister (avsvällande medel)	Fenylefrin	Nej	Kliniska
		Oximetazolin		Farmakologiska
		Xylometazolin		Farmakologiska
	Beta-2-stimulerande (luftrörsvidgande)	Fenoterol		Djur
		Salbutamol		Djur
		Terbutalin		Djur
Smärtlindrande	Opioid med monoamineffekt	Tramadol	Ja	In vitro
Läkemedel mot Parkinsons	Monoaminoxidashämmare	Selegilin	Nej	Kliniska

* Direkt NET-hämning avser läkemedel som binder till och hämmar noradrenalintransportören eller fungerar som substrat som konkurrerar med noradrenalin om upptag. Läkemedel som indirekt påverkar NET-upptaget kan fungera genom att modulera NE-frisättning, vesikulär tömning eller retention genom receptormedierade effekter eller på annat sätt.
** Nifedipin var associerat med förlängd retention av MIBG.

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 (^{123}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 (^{123}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 ≥ 1/10;
vanliga ≥ 1/100 till <1/10;
mindre vanliga från ≥ 1/1 000 till <1/100;
sällsynta från ≥ 1/10 000 till <1/1 000;
mycket sällsynta <1/10 000;
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	***Biverkningar****	***Frekvens***
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaktoida reaktioner	Ingen känd frekvens

Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk Parestesi	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi Hjärtklappning	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné.	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Övergående hypertoni. Rodnad	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Bukkramper, buksmärta Illamående Kräkningar	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria Hudutslag Erytem	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället Lokalt ödem Reaktion vid injektionsstället Värmekänsla Frossa	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	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
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdosering

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}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}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}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}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}I) företrädesvis i binjuremärgen. Dessutom sker lokaliseringen i myokardiet.
Av olika aralkylguanidiner är jobenguan (^{123}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}I) inte ha någon farmakodynamisk aktivitet. Jobenguan (^{123}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}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 binjurar (binjuremärg) kan leda till visualisering med jobenguan (^{123}I). Hyperplastiska binjurar ger högt upptag.
Transport av jobenguan (^{123}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 desipramin.
Efter upptag transporteras åtminstone en del av intracellulärt jobenguan (^{123}I) till förvaringsgranula i cellerna.

Eliminering
Jobenguan (^{123}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 råtta 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 (^{123}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}I) 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 strålningssäkerhet 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

20.10.2026

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 aktivitetsenhet (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
Mag-tarmkanalen:					
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
Effektiv dos (mSv/MBq)	**0,013**	**0,017**	**0,026**	**0,037**	**0,068**

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 hemsida
www.fimea.fi