

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dopacis 90 MBq/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 90 MBq (^{18}F) fluorodope v času kalibracije.

Skupna aktivnost na vialo je v razponu od 90 MBq do 900 MBq na dan in uro kalibracije.

Fluor (^{18}F) razpada v stabilni kisik (^{18}O) z razpolovno dobo 110 minut in oddajanjem pozitronskega sevanja največje energije 634 keV, ki mu sledijo sevanja fotonske anihilacije z energijo 511 keV.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 mL zdravila Dopacis vsebuje 2,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra in brezbarvna raztopina z vrednostjo pH med 4,0 in 5,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

(^{18}F) fluorodopa je indicirana za uporabo s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET).

Nevrologija

PET s (^{18}F) fluorodopo je indicirana za odkrivanje izgube funkcionalnih dopaminergičnih živčnih končičev v striatumu pri bolnikih s klinično nepotrjenimi sindromi parkinsonizma. Lahko se uporabi za razlikovanje esencialnega tremorja od parkinsonizmov, povezanih z degenerativnimi boleznimi, ki delujejo na nigrostriatni sistem (Parkinsonova bolezen (PB), multisistemska atrofija in progresivna supranuklearna paraliza).

Pri sami PET s (^{18}F) fluorodopo ni mogoče razlikovati med različnimi sindromi parkinsonizma, povezanimi z degenerativnimi boleznimi, ki vplivajo na nigrostriatni sistem. Ravno tako ni mogoče razlikovati med PB s tremorjem in brez njega.

Onkologija

Slikanje s PET s (^{18}F) fluorodopo omogoča funkcijski pristop k patologijam, organov ali tkiv, v katerih iščemo povečanje znotrajceličnega transporta in dekarboksilacije aminokisline dihidroksifenilalanin. Zlasti so dokumentirane naslednje indikacije:

Diagnostika

- diagnoza in lokalizacija insulinoma v primeru hiperinsulinizma pri dojenčkih in otrocih,
- diagnoza in lokalizacija glomusnih tumorjev pri bolnikih z mutacijo gena za podenoto D suksinat-dehidrogenaze,
- lokalizacija feokromocitomov in paragangliomov.

Določanje stadija

- feokromocitomi in paragangliomi,
- dobro diferencirani karcinoidni tumorji prebavil.

Odkrivanje v primeru utemeljenega suma ponovitve bolezni ali rezidualne bolezni

- primarni možganski tumorji, in sicer le gliomi višje stopnje (stopnje III in IV),
- feokromocitomi in paragangliomi,
- medularni karcinom ščitnice z zvišano vrednostjo kalcitonina v serumu,
- dobro diferencirani karcinoidni tumorji prebavil,
- drugi endokrini tumorji prebavil v primeru negativne scintigrafije somatostatinskih receptorjev.

Zdravilo Dopacis je indicirano:

- pri odraslih za uporabo v nevrologiji in onkologiji,
- pri novorojenčkih do mladostnikov za uporabo v onkologiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

V onkologiji je običajno priporočena aktivnost za odraslega bolnika od 2 do 4 MBq/kg telesne mase, odvisno od uporabljene opreme za PET in načina zajema slike.

Za nevrološke indikacije je običajno priporočena aktivnost za odraslega bolnika od 1 do 2 MBq/kg telesne mase, odvisno od uporabljene opreme za PET in načina zajema slike.

Glede ponavljajoče uporabe glejte poglavje 4.4.

Pediatrska populacija

Obstaja zelo malo kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let, razen pri iskanju insulinoma pri dojenčkih ali zelo majhnih otrocih. Pred uporabo pri otrocih in mladostnikih z onkološkimi indikacijami je potrebna skrbna presoja na osnovi kliničnih potreb in ocene razmerja med koristmi in tveganji v tej populaciji. Aktivnost, uporabljena za otroke in mladostnike, je od 2 do 4 MBq/kg telesne mase, odvisno od uporabljene opreme za PET in načina zajema slike.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Obsežne študije določanja razpona odmerkov in prilagoditev odmerjanja tega zdravila pri normalni in posebnih populacijah niso bile opravljene. Farmakokinetika (^{18}F) fluorodope pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni bila določena.

Način uporabe

Priprava bolnika je opisana v poglavju 4.4.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Aktivnost (^{18}F) fluorodope morate izmeriti z merilnikom aktivnosti tik pred injiciranjem.

Injekcija (^{18}F) fluorodope mora biti vedno intravenska, da preprečite izpostavitve sevanju zaradi možne lokalne ekstravazacije ter slikovne artefakte.

Zdravilo je treba dajati **počasi** z neposredno intravensko injekcijo **približno eno minuto**.

Zajem slike

Nevrologija

- zajem „dinamične“ PET možganske slike po injiciranju v obdobju 90 do 120 min ali
- en „statični“ PET zajem, ki se začne 90 min po injiciranju.

Onkologija

- žarišča v področju jeter, trebušne slinavke in materničnega vratu: zgodnje „statične“ slike, ki se začnejo 5 min po injiciranju ali „dinamični“ zajem, ki se začne nemudoma po injiciranju in traja 10 min,
- možganski tumorji: „statični“ zajem od 10 do 30 min po injiciranju.
- celotno telo: slike se običajno zajamejo 60 min po injiciranju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Individualna utemeljitev koristi/tveganja

Pri vsakem bolniku mora biti izpostavitve sevanju utemeljena na osnovi pričakovanih koristi. Uporabljena aktivnost mora biti v vsakem primeru najmanjša možna, da se pridobi želena diagnostična informacija.

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je potrebna skrbna presoja indikacije, ker je pri teh bolnikih možna večja izpostavitve sevanju.

Pri bolnikih z mutacijo gena za podenoto B suksinat-dehidrogenaze, zdravilo Dopacis ni indicirano za diagnostiko in lokalizacijo glomusnih tumorjev.

Pediatrična populacija

Pediatrična populacija, glejte poglavje 4.2 ali 5.1, kakor je smiselno.

Potrebno je skrbno vrednotenje indikacije, saj je učinkovni odmerek na MBq večji kot pri odraslih (glejte poglavje 11 „Dozimetrija“).

Ponavljajoča uporaba

Podatkov o ponavljajoči uporabi (^{18}F) fluorodope je malo. Injiciranje zdravila Dopacis v manj kot petih dneh po prvi uporabi se odsvetuje.

Priprava bolnika

Pred uporabo zdravila Dopacis morajo biti bolniki vsaj 4 ure tešči, uživanje vode pa ni omejeno.

Da bi dobili kakovostne slike in zmanjšali izpostavitve sečnega mehurja sevanju, naj preiskovanci pijejo obilne količine vode ter izpraznijo sečni mehur pred PET in po njej.

V primeru nevroloških indikacij je priporočljivo, da se zdravljenje z antiparkinsoniki prekine vsaj 12 ur pred preiskavo.

V primeru onkoloških indikacij je priporočljivo, da se zdravljenje z glukagonom prekine vsaj 12 ur pred preiskavo.

Pri nevroloških indikacijah je običajna praksa dajanje 200 mg entakapona eno uro pred injiciranjem (^{18}F) fluorodope.

Splošna opozorila

V prvih 12 urah po injiciranju je priporočljivo, da se preiskovanec izogiba tesnemu telesnemu stiku z majhnimi otroki.

Radiofarmake lahko sprejmejo, uporabljajo in dajejo le pooblašene osebe v za to pristojnih kliničnih ustanovah. Prejem, shranjevanje, uporaba, prenos in odstranjevanje radiofarmakov je urejeno s predpisi in/ali ustreznimi licencami pristojnih organov.

Uporabnik mora radiofarmake pripravljati skladno z zahtevami radiološke varnosti in farmacevtske kakovosti. Upoštevati je treba ustrezne aseptične previdnostne ukrepe.

Posebna opozorila

Če se pojavijo preobčutljivost ali anafilaktične reakcije, morate nemudoma prekiniti dajanje tega zdravila in po potrebi začeti intravensko zdravljenje. Da je omogočeno hitro ukrepanje v nujnih primerih, morajo biti za takojšnjo uporabo pripravljena potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in ventilator.

Opozorila v zvezi s pomožnimi snovmi:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Previdnostni ukrepi v zvezi z nevarnostjo za okolje so v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Karbidopa, zaviralci encima katehol-O-metil-transferaza (COMT), kot sta entakapon ali nitekapon: jemanje zdravila pred injiciranjem (^{18}F) fluorodope lahko zveča njeno biološko uporabnost v možganih z inhibicijo periferne dekarboksilaze in zmanjšanjem periferne presnove (^{18}F) fluorodope v 3-O-metil-6-fluoro (^{18}F)-L-DOPA. Biološka uporabnost fluorodope se v možganih lahko zveča s predhodnim zdravljenjem bodisi z zaviralci encima dekarboksilaze aromatskih aminokislin (AAAD), kot je karbidopa, ki preprečujejo periferno pretvorbo fluorodope v fluorodopamin, bodisi z zaviralci encima katehol-O-metil-transferaza (COMT), kot sta entakapon ali nitekapon, ki zmanjšajo periferno razgradnjo fluorodope v 3-O-metil-6-fluorodopo.

Karbidopa: poročali so o enem primeru prirojenega hiperinsulinizma, kjer privzem fluorodope v trebušni slinavki po uporabi karbidope ni bil več zaznaven.

Glukagon: glukagon vpliva na privzem (^{18}F) fluorodope v trebušni slinavki zaradi interakcije z delovanjem celic beta v trebušni slinavki.

Haloperidol: zvišanje ravni intracerebralnega dopamina zaradi haloperidola lahko poveča akumulacijo (^{18}F) fluorodope v možganih.

Reserpin: reserpin lahko izprazni vsebino intranevronskega vezikla in s tem prepreči zadrževanje (^{18}F) fluorodopa v možganih.

Zaviralci MAO (monoaminooksidaz): sočasna uporaba zaviralcev MAO lahko poveča kopičenje (^{18}F) fluorodopa v možganih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ko načrtujete uporabo radiofarmaka pri ženski v rodni dobi, je pomembno, da ugotovite, ali je morda noseča. Ženske z izostalo menstruacijo morate obravnavati kot noseče, dokler se ne dokaže drugače. Če ste negotovi o nosečnosti preiskovanke (ženske z izostalo menstruacijo ali zelo neredno menstruacijo), ji morate svetovati druge tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če obstajajo).

Nosečnost

Zdravilo Dopacis je kontraindicirano v nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Razpoložljivi podatki ne zadostujejo za obravnavo učinkov zdravila med nosečnostjo. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso bile opravljene.

Dojenje

(^{18}F) fluorodopa se izloča v materino mleko.

Pred uporabo radiofarmaka pri doječi materi morate ugotoviti, ali je možno uporabo radionuklida odložiti, dokler preiskovanka ne preneha dojiti oz. ali je bil izbran najprimernejši radiofarmak ob upoštevanju izločanja aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba radiofarmaka potrebna, je treba dojenje prekiniti za 12 ur in iztisnjeno mleko zavreči.

V prvih 12 urah po injiciranju se mora preiskovanka izogibati tesnejšemu stiku z dojenčki.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dopacis nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) :

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	pekoč občutek	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu aplikacije, bolečina, občutek toplote na mestu aplikacije	neznana

Ugotovili so, da bolečina na mestu injiciranja izgine v nekaj minutah, brez zdravljenja.

V literaturi je opisan primer karcinoidne krize v povezavi z injekcijo, ki je bila dana prehitro.

Izpostavitvev ionizirajočemu sevanju je povezana z indukcijo raka in potencialom za razvoj dednih okvar. Ker je učinkovit odmerek 7 mSv, če se uporabi največja priporočena aktivnost 280 MBq (za osebo s 70 kg), pričakujemo, da je verjetnost teh neželenih učinkov majhna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja s (^{18}F) fluorodopo je treba odmerek, absorbiran v preiskovanca, čim bolj zmanjšati s pospeševanjem eliminacije radionuklida iz telesa s prisilno diurezo in pogostim praznjenjem sečnega mehurja. Morda je koristno oceniti uporabljeni učinkovit odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi radiodiagnostiki, oznaka ATC: V09IX05

Kaže, da (^{18}F) fluorodopa nima nobene farmakodinamične aktivnosti pri kemijskih koncentracijah in aktivnostih, ki se priporočajo za diagnostične preiskave.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Študije pri zdravih preiskovancih po uporabi (^{18}F) fluorodope so pokazale splošno porazdelitev aktivnosti po vseh telesnih tkivih.

Privzem v organih

(¹⁸F)fluorodopa je analog aromatske aminokisline, ki se hitro kopiči v ciljnih tkivih, zlasti v striatumu človeških možganov, ter pretvarja v dopamin, živčni prenašalec iz družine kateholaminov.

Izločanje

(¹⁸F) fluorodopa se odstranjuje skozi ledvice, 50 % se odstrani v 0,7 urah, 50 % pa v 12 urah.

Razpolovna doba

(¹⁸F) fluorodopa se odstranjuje z biekspONENTNO kinetiko z biološkim razpolovnim časom 12 ur (67–94 %) in fizikalnim razpolovnim časom 1,7 do 3,9 ur (6–33 %). Videti je, da sta ta dva razpolovna časa odvisna od starosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah na podganah so dokazali, da ena i.v. injekcija pripravka neaktivne fluorodope v odmerku 5 ml/kg, ki vsebuje več kot 100-kratno količino učinkovine in nečistot kot zdravilo Dopacis, ne povzroči primerov pogina. Isti pripravek ni pokazal mutagene aktivnosti v Amesovem testu.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, dolgoročne študije o kancerogenosti in študije glede vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile opravljene.

To zdravilo ni namenjeno redni ali neprekinjeni uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ocetna kislina
natrijev acetat
askorbinska kislina
dinatrijev edetat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

12 ur po izdelavi.

Po prvem odvzemu zdravilo shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Datum in ura izteka roka uporabnosti sta navedena na originalni ovojnini in nalepki na viali.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem svinčenem oklepu.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml večodmerna viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom s teflonsko prevleko in zapečateni z aluminijevo zaporko.

Ovojnina: Ena večodmerna viala z 1 do 10 ml raztopine, kar ustreza 90 do 900 MBq v času kalibracije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pri uporabi radiofarmakov nastane tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije pri razlitju urina, bruhanju itn. Zato morate upoštevati ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CIS bio international
RN 306-Saclay
B.P. 32,
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
FRANCIJA

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00503/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.8.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 6. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10/12/2020

11. DOZIMETRIJA

Spodaj navedeni podatki so iz ICRP št. 106 in izračunani glede na naslednje predpostavke: 100 % aktivnosti fluora-18 se porazdeli homogeno v telesu in odstrani skozi ledvice z biološkima razpolovnima časoma 1 ure (50 %) in 12 ur (50 %), neodvisno od starosti.

Organ	Absorbirani odmerki glede na uporabljeno aktivnost (mGy/MBq)				
	Odrasel preiskovanec	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvična žleza	0,0099	0,0130	0,0190	0,0310	0,0550
Sečni mehur	0,3000	0,3800	0,5700	0,7800	1,0000
Površina kosti	0,0096	0,0120	0,0180	0,0280	0,0510
Možgani	0,0071	0,0088	0,0150	0,0240	0,0440
Dojki	0,0067	0,0085	0,0130	0,0210	0,0390
Žolčnik	0,0100	0,0130	0,0200	0,0290	0,0500
Prebavila					
Želodec	0,0095	0,0120	0,0180	0,0280	0,0500
Tanko črevo	0,0130	0,0170	0,0260	0,0390	0,0650
Kolon	0,0150	0,0180	0,0270	0,0410	0,0630
(Zgornje debelo črevo)	0,0120	0,0150	0,0230	0,0360	0,0590
(Spodnje debelo črevo)	0,0180	0,0220	0,0330	0,0470	0,0690
Srce	0,0089	0,0110	0,0180	0,0280	0,0500
Ledvice	0,0310	0,0370	0,0520	0,0780	0,1400
Jetra	0,0091	0,0120	0,0180	0,0290	0,0520
Pljuča	0,0079	0,0100	0,0160	0,0250	0,0460
Mišice	0,0099	0,0120	0,0190	0,0300	0,0510
Požiralnik	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Jajčnika	0,0170	0,0220	0,0330	0,0470	0,0740
Trebušna slinavka	0,0100	0,0130	0,0200	0,0310	0,0560
Rdeči kostni mozeg	0,0098	0,0120	0,0190	0,0270	0,0470
Koža	0,0070	0,0085	0,0140	0,0220	0,0400
Vranica	0,0095	0,0120	0,0180	0,0290	0,0530
Moda	0,0130	0,0180	0,0300	0,0450	0,0700
Priželjci	0,0082	0,0100	0,0160	0,0250	0,0470
Ščitnica	0,0081	0,0100	0,0170	0,0270	0,0500
Maternica	0,0280	0,0330	0,0530	0,0750	0,1100
Drugi organi	0,0100	0,0130	0,0190	0,0300	0,0520
Efektivni odmerki (mSv/MBq)	0,0250	0,0320	0,0490	0,0700	0,1000

Po uporabi aktivnosti 280 MBq pri odraslem preiskovancu s telesno maso 70 kg je efektivni odmerki približno 7 mSv. Po uporabi aktivnosti 280 MBq so običajni odmerki sevanja za ciljne organe: nadledvična žleza 2,8 mGy, možgani 2,0 mGy, trebušna slinavka 2,8 mGy in ščitnica 2,3 mGy; običajni odmerki sevanja za kritične organe pa so: sečni mehur 84 mGy, maternica 7,8 mGy, ledvice 8,7 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Kot pri vseh zdravilih vialo ne smete uporabiti, če je kakorkoli poškodovana kadarkoli v postopku priprave tega zdravila.

Ovojnino morate pred uporabo preveriti in izmeriti aktivnost z merilnikom aktivnosti.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabite lahko le bistro raztopino brez vidnih delcev.

Vialo pustite v svinčenem oklepu in je ne odpirajte. Po razkuževanju zamaška povlecite raztopino skozi zamašek s sterilno brizgo za enkratno uporabo, ki je opremljena z ustrezno zaščito in sterilno iglo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.