KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 . BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MON.MIBG-^{123}I-TANI 40-820 MBq i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2 . KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
(^{123}I) iyobenguan: 40 – 820 MBq (kalibrasyon tarih ve saatinde)

İyot-123, 13.21 saat fiziksel yarı ömrü olan bir siklotron ürünüdür.
İyot-123, predominant olarak 159 keV ve 27 keV enerjileri ile saf gama radyasyonu yayarak bozunur.

Yardımcı madde(ler):
Benzil alkol % 1
Sodyum hidroksit pH 3.5-8.0 için yeterli miktarda bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak renksiz veya hafif sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
Bu tıbbi ürün yalnızca tanısal amaçlı kullanım içindir.

Onkoloji: Nöral krest orijinli tümörlerin teşhisi ve evrelenmesi
- Embriyolojik olarak nöral krestten kaynaklanan dokulardan oluşan tümörlerin tanısal sintigrafik lokalizasyonu. Bunlar feokromositomalar, paragangliomalar, kemodektomlar ve ganglionöromalardır.
- Nöroblastomaların teşhis, evrelenme ve tedavilerinde takip

- İyobenguan alımının değerlendirilmesi. Diagnostik görüntülemede hassasiyet, listelenen patolojik oluşumlar için farklıdır.

Hassasiyet, feokromositoma ve nöroblastoma tespiti için yaklaşık % 90, karsinoid durumunda %70 ve meduller tiroid karsinoma (MTC) durumunda sadece %35'dir.

- Adrenal medulla fonksiyonel çalışmaları (hiperplazi).

Kardiyoloji: Sempatik miyokardiyal inervasyon görüntülenmesi
MON.MIBG-^{123}I-TANI, NYHA (New York Heart Association) sınıf II veya sınıf III kalp yetmezliği ve LV (sol ventrikül) fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, semptomatik kalp yetmezliğinin ilerleme riski, ölümcül olma potansiyeli olan aritmi olayları veya kardiyak ölüm için bir prognostik indikatör olarak, miyokardiyumun sempatik inervasyonun değerlendirilmesi için kullanılan bir radyofarmasötiktir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

4.2.1 Onkoloji

<u>Pozoloji</u>

Yetişkin ve yaşlı popülasyonu:
- Yetişkin: Onkoloji çalışmalarında önerilen doz 80-200 MBq'dir, daha yüksek aktiviteler gerekçelendirilmelidir.
- Yaşlı hastalar için gerekli özel bir doz düzenlemesi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
(^{123}I) iyobenguan aşağıdaki doz düzenlemesine gore uygulanmaktadır:
- 6 aylığın altındaki çocuklar (Bknz. bölüm 4.3): Vücut ağırlığı kg başına 4 MBq (maks. 40 MBq)
- 6 aylık ve 2 yaş arasındaki çocuklar : Vücut ağırlığı kg başına 4 MBq (min. 40 MBq)
- 2 yaş üstü çocuklar: Vücut ağırlığına bağlı olarak yetişkin doz fraksiyonu seçilebilir.

Önerilen dozlar aşağıdaki gibidir:

Ağırlık	Aktivite miktarı	Ağırlık	Aktivite miktarı	Ağırlık	Aktivite miktarı

3 kg	20 MBq	15 kg	76 MBq		
4 kg	28 MBq	20 kg	92 MBq	40 kg	152 MBq
6 kg	38 MBq	25 kg	110 MBq	45 kg	162 MBq
8 kg	46 MBq	30 kg	124 MBq	50 kg	176 MBq
10 kg	54 MBq	35 kg	140 Mbq		

Uygulama şekli

(^{123}I) iyobenguan yavaş intravenöz enjeksiyon ya da infüzyon şeklinde bir kaç dakika boyunca uygulanmalıdır. Eğer istenirse, uygulama hacmi seyreltme ile artırılabilir.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasına yönelik talimatlar bölüm 12'de verilmiştir.

Veri elde etme

Nöral krest orijinli tümörleri görüntüleme

Tüm vücut anterior ve posterior sintigrafik görüntüleri ve/veya ilgili nokta görüntüleri ve/veya SPECT görüntüleri (^{123}I) iyobenguan uygulamasından 24 saat sonrasında elde edilir. Bu görüntülemeler son olarak 48. saatte tekrarlanır.

Özel popülasyonlara iliskin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

(^{123}I) İyobenguan vücuttan glomerular filtrasyon ile atılır ve diyaliz ile temizlenemez. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın eliminasyonundaki gecikme nedeniyle etkin radyasyon dozu artabilir. (^{123}I) iyobenguanın gecikmiş klirensi, hedef organ/geri plan aktivitesi oranını düşürerek sintigrafik görüntülemenin kalitesini olumsuz etkileyebilir. Her ne kadar böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış bir etkinlik-güvenilirlik araştırması bulunmasa da, böbrek yetmezliği hastalarında (^{123}I) iyobenguan kullanımı sırasında bu olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.2.2 Kardiyoloji

Pozoloji

Yetişkin ve yaşlı popülasyonu:

- Yetişkinler: Sempatik miyokardiyal inervasyon görüntüleme çalışmalarında önerilen doz 370 MBq'dir.
- Yaşlı hastalar için gerekli özel bir doz düzenlemesi yoktur.

Pediyatrik popülasyon
- Çocuklar için bakınız 4.2 Onkoloji.

Uygulama şekli
Bakınız 4.2.1 Onkoloji.

Veri elde etme

Sempatik miyokardiyal inervasyon görüntülenmesi
Göğüs planar görüntülemesi, MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulamasını takiben 4 saat (± 10 dakika) içerisinde gerçekleştirilmelidir. Kamera, görüş alanı içerisinde mümkün olduğu kadarıyla üst göğüs bölümünü ve tüm kalbi içerecek şekilde konumlandırılmalıdır. Önerilen görüntü alma zamanı 10 dakikadır ve önerilen görüntü matriksi 128x128'dir. SPECT görüntüleme planar görüntülemenin tamamlanmasının ardından uygun olarak düşünülebilir. MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulaması sonrası 15. dakikada erken görüntüleme (anterior planar ve SPECT) yapılabilir. MON.MIBG-^{123}I-TANI'nın miyokardiyal tutulumu, planar göğüs görüntülerinde kalpteki piksel başına düşen sayım oranının MON.MIBG-^{123}I-TANI'nın spesifik tutulumu olmayan bir bölgedeki (örneğin üst mediasten) aynı ölçüme bölünmesi ile elde edilen H/M oranı ile kantifiye edilir. H/M oranı, tüm kalbi içine alan ilgi alanındaki (ROI) sayım/piksel oranının, göğüste orta hatta en düşük sayım alınan bir bölgeye merkezlendirilmiş 7X7 piksel karelik ilgi alanının sayım/piksel oranına bölünmesi ile belirlenmelidir.

İyobenguanın azalmış LV (sol ventrikül) fonksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤%35) yapılan klinik çalışmalarda, 4. saat görüntülemede H/M oranı <1.6 olan hastalarda H/M oranı ≥1.6 olan hastalara göre kalp yetmezliğinin ilerlemesi ve aritmi olaylarını geçirme olasılığı 2 kat fazla bulunmuştur (sırasıyla %20 (154/760) & %11 (22/201) ve %8 (58/760) & %3 (6/201). Kardiyak ölüm ise H/M oranı <1.6 olanlarda neredeyse 7 kat fazla bulunmuştur (%7 (51/760) & %1 (2/201).

Advers sonuçlarla ilgili riskler azalan H/M oranı ile artış göstermiştir; 2-yıllık kardiyak ölüm hızı H/M oranı ≥ 1.60 olan hastalar ile karşılaştırıldığında H/M oranı < 1.20 olan hastalarda on kat daha fazladır (%19.1 & % 1.8).

Özel popülasyonlara iliskin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği
(^{123}I) İyobenguan vücuttan glomerular filtrasyon ile atılır ve diyaliz ile temizlenemez. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın eliminasyonundaki gecikme nedeniyle etkin radyasyon dozu artabilir. (^{123}I) iyobenguanın gecikmiş klirensi, hedef organ/geri plan aktivitesi oranını düşürerek sintigrafik görüntülemenin kalitesini olumsuz etkileyebilir. Her ne kadar böbrek yetmezliği hastalarında yapılmış bir etkinlik-güvenilirlik araştırması bulunmasa da, böbrek yetmezliği hastalarında (^{123}I) iyobenguan kullanımı sırasında bu olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer yetmezliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar
- Etken maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Bu ürün birim formülünde % 1 oranında benzil alkol içerir. Bu tıbbi ürün premature bebeklere veya yeni doğan bebeklere verilmemelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARI TARAFINDAN NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANMALIDIR.

Aşırı hassasiyet olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. İleri yaşam desteği imkanları hazır olmalıdır.

(^{123}I) İyobenguan tutulumunu azalttığı bilinen veya azaltması beklenen ilaçlar MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulanmasından önce durdurulmalıdır (genellikle 4 biyolojik yarı ömür). Belirli bir tedavinin durdurulup durdurulmayacağı, (^{123}I) iyobenguan ile hangi tür araştırmanın amaçlandığına göre değişir. Hastanın almakta olduğu ilaçlar için sorumlu doktora danışmak yararlı olacaktır. Ayrıntılar için 4.5 bölümüne bakınız.

MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulanmasından önce hastanın tiroidinde iyot-123 tutulumunu engellemek için Potasyum İyodür Oral Çözeltisi veya Lugol Çözeltisi (yetişkinler için 100 mg iyodüre eşdeğer, çocuklar için vücut ağırlığına göre ayarlanmakta) veya potasyum perklorat (yetişkinler için 400 mg, çocuklar için vücut ağırlığına göre ayarlanmakta) uygulanır. Engelleyici ajan MON.MIBG-^{123}I-TANI dozundan en az bir saat önce uygulanır.

<u>Pediatrik popülasyon</u>

Pediatrik popülasyonda kullanımı hakkında bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız.
MBq başına etkin doz yetişkinlerdekinden daha fazla olduğu için endikasyonun dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi gerekir (bkz. Bölüm 11).

Özel uyarılar
Her ne kadar sözü edilen hadisenin oluşum oranının çok düşük olduğuna inanılsa da, kromafin granüllerinde iyobenguan alımı, teorik olarak hipertansif krize yol açabilecek hızlı noradrenalin salgısına yol açabilir. Bu durum, uygulama sırasında hastanın sürekli olarak izlenmesini gerektirmektedir. (^{123}I) iyobenguan çok yavaş şekilde uygulanmalıdır (hasta dozunun uygulanması en az bir dakika sürmelidir). MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulamasından önce acil kardiyak ve anti-hipertansif tedaviler hazır bulundurulmalıdır. MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulamasından önce ve hemen sonra hastanın nabız ve tansiyonuna dikkat edilmelidir. Tansiyonda ani bir yükselme gözlenirse uygun anti-hipertensif tedavi başlatılmalıdır.

Yardımcı Maddeler:
Bu ürün, birim formülünde % 1 oranında benzil alkol içerir. Benzil alkol bebeklerde ve 3 yaşına dek çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir. Benzil alkol, prematüre süt çocuklarında ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fatal "Gasping Sendromu" ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı dozda benzil alkol, özellikle yenidoğanda hipotansiyon, metabolik asidoz gibi toksisite bulgularına, küçük preterm yenidoğanlarda ise kern ikterus insidansında artışa sebep olabilmektedir. Benzil alkolün aşırı miktarlarında nadir ölüm vakaları bildirilmiştir. (^{123}I) İyobenguan uygulaması sonrasında yenidoğanlar benzil alkol toksisitesi açısından takip edilmelidirler.

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir. Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçların nöral krest tümörlerinde iyobenguan alımını uzattığı veya azalttığı bilinmektedir.

- Nifedipinin (Ca-kanal blokörü) uygulanan iyobenguanın vücutta tutulumunu uzattığı rapor edilmiştir.

Aşağıdaki ilaçlar alındığında iyobenguan tutulumunun azaldığı görülmüştür;
- Norepinefrin deposunu boşaltan veya dolduran (rezerpin, labetalol) antihipertansifler,
- Kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem, nifedipin, verapamil) ilaçlar,

- Norepinefrin taşıyıcı fonksiyonunu inhibe eden trisiklik anti-depresanlar (amitriptilin ve türevleri, imipramin ve türevleri) ilaçlar,
- Sempatomimetik ajanlar (fenilefrin, efedrin, psödoefedrin veya fenilpropanolamin gibi),
- Kokain ve fenotiazin içeren terapötik dozajlar.

Bu ilaçlar (^{123}I) iyobenguan uygulanmasından önce kesilmelidir (tamamen temizlenmesine izin verecek şekilde dört biyolojik yarılama süresi boyunca).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
(^{123}I) İyobenguanın nöroblastoma hastalarında 1 ay-16 yaş arasında kullanımı için etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. 1 ay altındaki pediatrik hastalarda ve kalp yetmezliği bulunan herhangi bir yaştaki pediatrik grupta ise etkinlik ve güvenilirliği henüz kesinleştirilememiştir.

Bu ürün, birim formülünde %1 oranında benzil alkol içerir. Benzil alkol, prematüre süt çocuklarında ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fatal "Gasping Sendromu" ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı dozda benzil alkol, özellikle yenidoğanda hipotansiyon, metabolik asidoz gibi toksisite bulgularına, küçük preterm yenidoğanlarda ise kern ikterus insidansında artışa sebep olabilmektedir. Benzil alkolün aşırı miktarlarında nadir ölüm vakaları bildirilmiştir. (^{123}I) İyobenguan uygulaması sonrasında pediatrik hastalar benzil alkol toksisitesi açısından takip edilmelidirler.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C.
Bu ürünün hayvanlar ve insanlarda fetusa olan etkileri ile ilgili kontrollü bir çalışma bulunmadığından fetusa etkileri bilinmemekle beraber, (^{123}I) iyobenguan da dahil olmak üzere her radyofarmasötiğin potansiyel olarak fetusa hasar verme ihtimali bulunmaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü
Hamilelik olasılığı bulunan kadınlara radyoaktif tıbbi ürünleri uygulamak gerektiğinde, hamilelik hakkında daima bilgi alınmalıdır. Adet dönemini geçiren her kadının aksi kanıtlanıncaya dek hamile olduğu düşünülmelidir. Hamilelik durumu belirsizse, istenilen klinik bilgiyi elde etmek için yapılacak uygulamada radyasyon maruziyeti minimum olmalıdır. İyonize radyasyon içermeyen alternatif teknikler değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi
Hamile kadınlarda uygulanan radyonüklit prosedürleri fetus için radyasyon dozları içerir. Hayvanlar ve insanlarda anneye verilen dozun ne kadarının fetusa geçtiğini ve fetusa olası etkilerini araştıran kontrollü bir çalışma bulunmadığından bu konuda bir eşik değer verilememektedir. Bu nedenle, anne ve fetus için olası avantajların mevcut riskleri geçtiği durumlarda, sadece zorunlu incelemeler yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Uygulama gerekli görülürse, emzirme işlemi üç gün boyunca kesilmeli ve sağılan süt kullanılmamalıdır. Emzirme işlemi süt içerisindeki seviye bebeğe 1 mSv'den fazla radyasyon dozu ile neticelenmeyecek şekilde yeniden başlatılabilir.

Emziren bir anneye radyoaktif tıbbi ürün uygulamadan önce bebek sütten kesilene kadar araştırmanın makul şekilde ertelenip ertelenmeyeceği; anne sütüne karışma olasılığı akılda tutularak en uygun radyofarmasötiklerin uygulanıp uygulanmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)
(^{123}I) İyobenguan'ın üreme yeteneği üzerine etkilerini araştıran herhangi bir hayvan çalışması yürütülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makina kullanma yeteneği üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sıralanır.
Çok yaygın(≥1/ 10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/ 10.000 ila <1/1000); çok seyrek (≤1/10.000); bilinmiyor (mevcut veriden değerlendirilememekte).

Her hasta için, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet fayda değerlendirmesi baz alınarak gerekçelendirilmelidir. Uygulanan aktivite sonucunda ortaya çıkan doz, istenilen diagnostik veya terapötik sonucu elde etmek için gerekli miktar göz önünde bulundurularak, pratik olarak uygulanabilen makul en düşük doz olmalıdır.

Kardiyak rahatsızlıklar Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Çarpıntı
Konjenital, ailesel ve genetik bozukluklar Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Genetik hastalıklar
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Dispne (solunum güçlüğü)
Gastrointestinal bozukluklar Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Mide krampları
Kötü huylu ve belirtilmemiş tümörleri (kist ve polipler de dahil) Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Kanser indüksiyonu
Damar bozuklukları Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Geçici hipertansiyon
Genel bozukluklar ve uygulama alanı koşulları Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Isı hassasiyeti
Bağışıklık sistemi bozuklukları Sıklığı bilinmemektedir (mevcut veriden değerlendirilememektedir)	Kızarıklıklar, ürtiker, bulantı, ürperme ve diğer anafilaktoid reaksiyon belirtileri, aşırı duyarlılık

İstenmeyen sonuçların meydana geldiği nadir vakalar: kızarıklıklar, ürtiker, bulantı, ürperme ve diğer anafilaktoid bulgular. İlaç çok hızlı uygulandığında uygulama sırasında veya hemen sonrasında çarpıntı, dispne (solunum güçlüğü), ısı hassasiyetleri, geçici hipertansiyon ve mide krampları meydana gelebilir. Bir saat içerisinde bu semptomlar kaybolur.

İyonizan radyasyona maruz kalma kanser başlangıcı ve kalıtsal bozukluk gelişimi potansiyeli ile bağlantılıdır. Diagnostik nükleer tıp araştırmaları için eldeki kanıtlar bu advers etkilerin düşük radyasyondan ötürü düşük sıklıkta meydana gelebileceğini düşündürmektedir.

Nükleer tıp prosedürü kullanılan birçok diagnostik araştırma için etkin doz 20 mSv'den azdır. Daha yüksek dozlar bazı klinik koşullarda gerekçeklendirilebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Aşırı doz iyobenguan etkisi adrenalin salınımından kaynaklanır. Bu etki kısa süreli olup tansiyonu düşürme amaçlı destekleyici tedbirleri gerektirir: Hızlı etki gösteren alfa-adrenerjik bloklaj ajanının (fentolamin) hızlı enjeksiyonunu takiben bir beta-blokörü (propranolol) gereklidir. Renal eliminasyon yolundan dolayı mümkün olan en yüksek idrar akımının korunması radyasyon etkisinin azaltılması için hayati önem arz eder. Radyoizotop yapısı ve mevcut iyobenguan miktarı göz önüne alındığında doz aşımı olasılığı bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Tümör teşhisi için diğer radyofarmasötikler
ATC kodu :V09IX01

İyobenguan radyoiyonize arakilguanidindir. Yapısında iyotlanmış benzil grubu ile bağlanan, guanetidinden gelen guanidin- grubunu içerir. Guanetidin gibi arakilguanidinler de adrenerjik nöron blokaj ajanlarıdır. Adrenerjik nöronlar ve adrenal medulla kromafin hücreleri arasındaki fonksiyonel benzerliğin bir sonucu olarak iyobenguan tercihen böbreküstü bezlerinin medullasına yerleşebilir. Buna ek olarak kalp kasında da lokalizasyon meydana gelir.

Çeşitli arakilguadinler arasında iyobenguan en düşük seviyedeki karaciğer alımı ve serbest iodinin mümkün olan en düşük tiroid alımı ile sonuçlanacak şekilde in vivo stabilitesinden ötürü tercih edilen maddedir.

Nöral krestten kaynaklanan hücrelerin hücre zarları boyunca iyobenguan taşınması ilaç konsantrasyonu düşük (diagnostik dozajlarda olduğu gibi) olduğunda aktif bir prosestir. Alım mekanizması kokain ve desmetilimipramin gibi alım inhibitörleri ile inhibe edilebilir. Alım sonrası aktif bir mekanizma hücre içi iyobenguanın en azından bir kısmını hücre içindeki depolama granüllerine aktarır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İyobenguanın büyük miktarı değişime uğramadan böbreklerden atılır. İdrarla atılan metabolik bozulum ürünleri şunlardır: radyodid, radyodin meta-iyodihipurik asit, radyodin hidroksi-iyobenzilguandin ve radyodin meta-iyobenzonik asit. Bu maddeler uygulanan dozun yaklaşık olarak % 5 ila % 15'ine tekabül eder.

İyobenguan dağılımı, başlangıçta karaciğerde hızlı tutulum (uygulanan dozun %33' ü), daha sonra akciğerlerde (%3), kalp kasında (% 0.8), dalakta (% 0.6) ve tükürük bezlerinde (% 0.4) daha düşük tutulum şeklindedir. Normal adrenallerde tutulum (adrenal medulla) iyobenguan ile görüntülemeye neden olabilir. Hiperplastik adrenaller yüksek tutulum gösterir.

Dağılım

İyobenguan, yapısal olarak norepinefrin (NE) ve antihipertansif ilaç olan guanetidine benzediği için, NE ile aynı tutulum mekanizmasına sahiptir.

İntravenöz uygulama sonrası (^{123}I) iyobenguan kandan hızla temizlenerek adrenerjik inervasyonu olan dokularda NE taşıyıcıları aracılığıyla tutulur ve presinaptik veziküllerde depolanır.

Adrenal medulla, kalp ve tükrük bezleri gibi adrenerjik inervasyonu yüksek olan dokularda tutulumu uzamıştır. Enjekte edilen aktivitenin %10-15'i nöroendokrin reseptörü olan hücrelerde tutulur. İlk 1 saat içinde önce akciğerlerde, daha sonra da kalpte tutulduğu izlenir. En yüksek konsantrasyona ulaşma süresi 2-3 saattir. Tümöral dokuda veya metastazlarında en yüksek konsantrasyona ulaşma süresi ise 24-96 saattir. Fizyolojik tutulum yerleri mesane, karaciğer, kalp, dalak ve tükrük bezleridir. Ayrıca in vivo de-iyodinasyon sonucunda serbestleşen radyoaktif iyot, fizyolojik olarak tiroid ve gastrointestinal sistemde tutulabilir. Sağlıklı adrenal medullada da I-123 MIBG tutulumu izlenebilir, fizyolojik tutulumun adrenal hiperplazi veya küçük feokromasitomadan ayrımı güç olabilir. Benzer şekilde feokromasitoma nedeniyle tek taraflı adrenelektomi geçiren olgularda kontra-lateral bezde tutulum izlenebildiği raporlanmıştır.

Biyotransformasyon

Ürünün çok az bir kısmı metabolize edilerek I-123-metaiodohippurik asit ve I-123-metaiodobenzoik aside dönüşür ve deiyodinize olur (% 0.5-2.0).

Eliminasyon
I-123 MIBG'nin büyük bir kısmı enjeksiyon sonrası hiçbir değişikliğe uğramadan böbreklerden glomerular filtrasyon ile atılır. İlk 24 saat içinde ürünün %50'si, infüzyon sonrası 4. günde ise %90'ı değişmeden idrarla atılır. Çok az miktarda feçes, tükrük ve terle atılımı vardır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum
I-123 MIBG'nin vücutta dağılımı lineer değil, bioeksponansiyel kinetik özellikleri göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Köpeklerde 20 mg/kg letal dozdur. Daha düşük doz seviyeleri (14 mg/kg) geçici toksik etki ile ilgili klinik işaretlere neden olur. 20 ila 40 mg / kg düzeyinde farelerde tekrarlı intravenöz uygulamalar ciddi klinik toksisite işaretleri göstermektedir. 5 ila 20 mg/kg arasında tekrarlayan intravenöz uygulamalar solunum bozuklukları gibi etkileri ortaya çıkartabilir fakat uzun vadeli etkiler sadece karaciğer ve kalp ağırlıklarındaki hafif artışlardır. 2.5 ila 10 mg/kg aralığında köpeklerde tekrarlayan uygulama yükselen tansiyon ve kalp hızında anormallik ve kardiyak nabız yayılımında anormallikler de dahil olmak üzere klinik etkilere yol açabilir fakat tüm belirtiler geçici niteliktedir.

Test sistemlerinde herhangi bir mutajenik etki görülmemiştir. İyobenguanın karsinojenik etkileri üzerinde henüz yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Benzil alkol
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

MON.MIBG-^{123}I-TANI isimli ürünün raf ömrü, 25 ºC'nin altında kurşun zırhı içinde saklandığında üretim saatinden itibaren 30 saattir.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 ºC'nin altında kurşun zırhı içinde saklayınız.
Radyofarmasötikler, radyoaktif maddeler ile ilgili ulusal mevzuata uygun olarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İç ambalaj: Tapa ve aluminyum kapaklı 13 mL (maks. 10 mL çözelti içeren) Tip I cam flakondur.
Dış ambalaj: İçten dışa doğru flakon, kuşun zırh, strafor, teneke kutu, strafor ve kutudan oluşmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel uyarılar

Radyofarmasötikler belirlenmiş klinik ortamlarda sadece yetkili kişiler tarafından teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Teslim alma, saklanma, kullanım, transfer ve imha edilmeleri Nükleer Düzenleme Kurumu mevzuat ve lisanslarına göre yürütülmelidir.

Radyofarmasötikler hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik kalite gerekliliklerini yerine getirecek şekilde hazırlanmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır. Herhangi kullanılmamış bir ürün veya atık materyal Tıbbi Atık Yönetmeliği ve Nükleer Düzenleme Kurumu'nun Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik kurallarına uygun olarak bertaraf edilmelidir. Radyofarmasötiklerin uygulanması diğer kişiler için, harici radyasyondan veya idrar saçılmasından, kusmadan vs. gelen kontaminasyondan kaynaklanan riskler oluşturur. Bu nedenle ulusal mevzuata uygun olarak radyasyondan korunma önlemleri alınmalıdır. Hastaları ve hastane personelini korumak için MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulanırken uygun zırhlama yapılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Curium Nükleer Tıp A.Ş.
TÜBİTAK MAM Teknoparkı
41470 Gebze – Kocaeli / TÜRKİYE
Tel.: + 90 0262 648 02 00
Faks: + 90 0262 644 40 39

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/142

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 25.01.2021

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

06/2025

11. DOZİMETRİ

Aşağıdaki tablo ICRP Yayın 80'e gore hesaplanmış dozimetreyi gösterir (Radyolojik Koruma Uluslararası Komisyonu, Radyofarmasötiklerden Hastalara Radyasyon Dozu, Pergamon Press 1998)

Organ	Uygulanan aktivite birimi başına alınan doz (mGy/MBq)				
	Yetişkin	15 yaş	10 yaş	5 yaş	1 yaş
Böbrek üstü bezleri	1.7E-02	2.2E-02	3.2E-02	4.5E-02	7.1E-02
İdrar torbası	4.8E-02	6.1E-02	7.8E-02	8.4E-02	1.5E-01
Kemik yüzeyleri	1.1E-02	1.4E-02	2.2E-02	3.4E-02	6.8E-02
Beyin	4.7E-03	6.0E-03	9.9E-03	1.6E-02	2.9E-02
Meme	5.3E-03	6.8E-03	1.1E-02	1.7E-02	3.2E-02
Safrakesesi	2.1E-02	2.5E-02	3.6E-02	5.4E-02	1.0E-01
GI yolu					
Mide	8.4E-03	1.1E-02	1.9E-02	3.0E-02	5.6E-02
İnce barsak	8.4E-03	1.1E-02	1.8E-02	2.8E-02	5.1E-02
Kolon	8.6E-03	1.1E-02	1.8E-02	2.9E-02	5.2E-02
Üst kalın barsak	9.1E-03	1.2E-02	2.0E-02	3.3E-02	5.8E-02)
Alt kalın barsak	7.9E-03	1.0E-02	1.6E-02	2.3E-02	4.3E-02)
Kalp	1.8E-02	2.4E-02	3.6E-02	5.5E-02	9.7E-02
Böbrekler	1.4E-02	1.7E-02	2.5E-02	3.6E-02	6.1E-02
Karaciğer	6.7E-02	8.7E-02	1.3E-01	1.8E-01	3.3E-01
Akciğer	1.6E-02	2.3E-02	3.3E-02	4.9E-02	9.2E-02
Kaslar	6.6E-03	8.4E-03	1.3E-02	2.0E-02	3.7E-02

Yemek borusu	6.8E-03	8.8E-03	1.3E-02	2.1E-02	3.7E-02
Yumurtalıklar	8.2E-03	1.1E-02	1.6E-02	2.5E-02	4.6E-02
Pankreas	1.3E-02	1.7E-02	2.6E-02	4.2E-02	7.4E-02
Kırmızı kemik iliği	6.4E-03	7.9E-03	1.2E-02	1.8E-02	3.2E-02
Cilt	4.2E-03	5.1E-03	8.2E-03	1.3E-02	2.5E-02
Dalak	2.0E-02	2.8E-02	4.3E-02	6.6E-02	1.2E-01
Testisler	5.7E-03	7.5E-03	1.2E-02	1.8E-02	3.3E-02
Timüs	6.8E-03	8.8E-03	1.3E-02	2.1E-02	3.7E-02
Tiroid	5.6E-03	7.3E-03	1.2E-02	1.9E-02	3.6E-02
Uterus	1.0E-02	1.3E-02	2.0E-02	2.9E-02	5.3E-02
Kalan organlar	6.7E-03	8.5E-03	1.3E-02	2.0E-02	3.7E-02
Etkin doz (mSv/MBq)	1.3E-02	1.7E-02	2.6E-02	3.7E-02	6.8E-02

200 MBq aktivitenin uygulanmasından kaynaklanan etkin doz yetişkinlerde 2.6 mSv'dir.

370 MBq aktivitenin uygulanmasından kaynaklanan etkin doz yetişkinlerde 4.8 mSv'dir.

Yukarıdaki veriler, normal farmakokinetik davranışlarda geçerlidir. Bir hastalığa bağlı veya daha önceki bir tedaviye bağlı böbrek fonksiyonu bozukluğunda, organlara verilen radyasyon dozu ve eşdeğer etkin doz artabilir.

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

MON.MIBG-^{123}I-TANI uygulamaya hazır formda üretilmektedir. Ancak hastaya uygulanacak doz "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen miktarlara göre ayarlanır.

MON.MIBG-^{123}I-TANI enjeksiyonluk çözeltisi steril ve radyoaktif bir üründür. Bu nedenle hastaya uygulanıncaya kadar sterilitesini korumak için aseptik koşullarda hazırlanmalıdır. Hasta ve çalışanların radyasyona maruziyetini en az düzeyde tutmak için uygun kurşun korumalı ortamlarda çalışılmalıdır.

Hasta uygulama dozu hazırlanması sırasında su geçirmez eldivenler giyilmeli ve kurşun zırhlı enjektörler kullanılmalıdır.

Uygun bir koruyucu zırh altında çözeltinin yabancı madde içerip içermediği ve berraklığı görsel olarak kontrol edilmelidir. Berrak olmayan ve/veya içinde herhangi bir madde görülen çözelti

kullanılmamalıdır. Hasta dozu, hastaya uygulanmadan hemen önce bir doz kalibratöründe ölçülmelidir.

Hazırlama yöntemi:
Radyasyon güvenliği konusunda gerekli önlemler alınarak yavaş intravenöz enjeksiyonla verilir (en az beş dakika). Gerekirse seyreltilebilir.

Kalite kontrol değerleri ve analiz yöntemi:
Radyonüklidik saflık: Safsızlıkların Toplamı/Toplam Radyoaktivite ≤ % 0.35
Spesifik Radyoaktivite: Minimum 10 GBq ^{123}I /g İyobenguane

Radyokimyasal saflık:
MIBG (^{123}I) / Toplam ^{123}I Radyoaktivitesi ≥ % 95
İyodür (^{123}I) / Toplam ^{123}I Radyoktivitesi ≤ % 4
Diğer Radyoaktif Safsızlıklar / Toplam ^{123}I Radyoaktivitesi ≤ % 1

Kromatografik yöntemle (HPLC) radyokimyasal saflık tayini:

- Mobil Faz Hazırlanması: 1 hacim 80 g/l amonyum nitrat çözeltisi, 2 hacim seyreltik amonyak R2 çözeltisi ve 27 hacim metanol R karıştırılır. 0.45 µm membran filtreden süzülerek degaze edilir.
- Seyreltik Amonyak R2 çözeltisi: 100 mL'lik bir balon jojeye 14 g konsantre amonyak R (%32'lik) ilave edilir. 100 mL hacme su ile tamamlanır. (Not: Hacim kullanarak hazırlamak için 15.6 mL %32'lik amonyak, 100 mL hacme su ile tamamlanır. d_{NH3}= 0,9 g/ mL)

- Kromatografik Koşullar:

Cihaz	HPLC, Shimadzu LC-20AD
Kolon	SILICA (SIL 100A) 250 mm* 4.6 mm* 3 µm
Enjeksiyon Hacmi	10 µL
Akış	1.0 mL/dk
Kolon Sıcaklığı	25 °C
Dedektör	Radyoaktivite dedektörü (RAD) ve DAD dedektör
Dalga Boyu	254 nm, PDA (Photo Diode Array) Dedektör
RAD Dedektör	7 sarımlı ve 12 M CPM, NaI/PMT ışıma dedektörü
Enjeksiyon Süresi	20 dakika

Kullanılan Standart Çözeltilerinin Hazırlanması:

*Referans a çözeltisinin hazırlanması***:** 0.100 g sodyum iyodür 100 mL balon jojeye tartılır. Hacmine mobil faz ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülerek enjekte edilir.

Referans b çözeltisinin hazırlanması: 2.0 mg iyobenguan sülfat CRS, 10 mL'lik balon jojeye tartılır. 5 mL mobil fazda çözüldükten sonra hacmine mobil faz ile tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülerek enjekte edilir.

*Test çözeltisi***:** Numune, 1 mL 'de 1 mCi aktivite içerecek şekilde, gerekli ise, enjeksiyonluk su ile seyreltilir. 0.45 µm filtreden süzülerek enjekte edilir.

Not: Test çözeltisi ışıktan korunmalıdır.

- Enjeksiyon sıralaması ve enjeksiyon sayıları aşağıdaki gibi olmalıdır.
- Mobil faz çözeltisi (1 adet)
- Referans a çözeltisi (1 adet)
- Referans b çözeltisi (3 adet), HPLC alanları arasındaki % RSD, maksimum % 5.0 olmalıdır.
- Mobil faz çözeltisi (1 adet). "Mobil fazda Referans a ya da Referans b'den gelen her hangi bir taşınma gözlenirse, temiz bir baseline görülene kadar tekrar mobil faz enjeksiyonu yapılmalıdır."
- Numune çözeltisi (2 adet)
- Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi:
- PDA dedektörden alınan kromatogramlarda, Referans a çözeltisinde, mobil faz çözeltisinden gelen bir pik ile iyodür piki yakın RT'lerde gözlenmektedir. İki pikin girişim yapmamasına dikkat edilmelidir.
- PDA dedektörden alınan numune kromatogramlarında, iyodür piki ile yakın RT'lerde bir pik gözlenmektedir. Bu pik numune sentezi sırasında kullanılan bileşenlerden birinden kaynaklanmaktadır.
- Radyoaktif dedektörden elde edilen radyokromatogramdaki piklerin % değerleri hesaplanır.

Spesifik Radyoaktivite

Radyokimyasal saflık analizinden elde edilen sonuçlar kullanılarak hesaplanır. İyobenguane sülfatın içeriği, numune ve referans b kromatogramlarındaki iyobenguan pik alanlarından belirlenir. Konsantrasyon hesaplanırken iyobenguan cinsinden hesaplanmalıdır. Bu nedenle belirlenmiş iyobenguan sülfat içeriği 0.85 ile çarpılmalıdır. (Not: 0.85; iyobenguan sülfat ve iyobenguan molekül ağırlıkları arasındaki farktan gelen bir katsayıdır.)

Aşağıdaki formüle değerler yazıldığında spesifik radyoaktivite sonucu GBq/g iyobenguan cinsinden bulunmaktadır.

[(RAD % MIBG)/100* (1mL'deki num. radyoaktivitesi) µCi /1mL* 1mL/1000 µL *10µL) * 1000 mg* $37*10^{-6}$ GBq]
[(Ref b tartımı) mg/10mL* 1mL/1000 µL) *10 µL * 0.85 * (PDA num. Alanı/PDA Ref b Alan Ort.) * 1g]