KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ 370 -3700 MBq i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
(^{131}I)-İyobenguan sülfat (MIBG-^{131}I) 370-3700 MBq

Etkin madde içeriğinde bulunan I-131 radyoizotopunun fiziksel yarılanma ömrü 8.04 gündür. β^- ve γ ışıması yaparak bozunur. Ortalama yaydığı β^- ışını ve γ ışınlarının enerjileri aşağıda verilmektedir.

	Enerji (keV)	Yoğunluk (%)
Yayılan foton (γ) gamma	80,183	2,63
	284,30	6,2
	364,48	81.6
	636,973	7,12
	722,893	1,78
Yayılan (β^-) beta partikülleri	247,9	2,11
	309,9	0,63
	333,8	7,21
	606,3	89,9
	629,7	0,072
	806,9	0,1

Yardımcı madde(ler):
Benzil alkol 0,01mg/mL
Sodyum hidroksit pH 3,5 – 8,0 için yeterli miktarda

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak renksiz veya hafif sarı renkli radyoaktif çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MON.MIBG-^{I31}l-TEDAVİ kanser tedavisinde kullanılan bir radyofarmasötiktir.

Özellikle feokromasitoma, nöroblastoma, paraganglioma, medular tiroid karsinomu,

karsinoid tümör olmak üzere nöroektodermal/nöroendokrin tümörlerinin lokal, lezyona özgü tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:
Bir uygulama için önerilen hasta dozu 3,2 GBq ile 11,2 GBq arasında değişmektedir. Çocuklar ve yetişkinler için önerilen dozlar aynıdır. Terapötik doz, dozimetrik bir çalışmaya dayanarak ayrı ayrı belirlenmektedir. Dozun boyutu, olası çoklu uygulamalar arasındaki aralıkların yanı sıra, temel olarak hematolojik radyotoksisite ve tümör türüne göre belirlenmektedir. Tümörün ilerleme oranı ne kadar hızlıysa, aralık da o kadar kısadır. Tekrarlı tedaviler, 6-8 aylık aralıklarda düşünülebilir. 29.6 GBq'ya kadar kümülatif dozlar bildirilmiş olup, kemik iliği toksisitesi sınırlayıcı faktördür.

Uygulama şekli:
MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ 370 MBq/mL İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon ambalaj içeriği bir hasta için verilecek dozu temsil eder. Çözelti hastaya direkt uygulanmamalıdır. Enjeksiyon için 10 mL MIBG-^{131}I çözeltisi izotonik sodyum klorür (% 0,9 NaCl) ile 50 mL'ye tamamlanarak 1-4 saat yavaşça verilmelidir. Artan dozlarda eklenen serum fizyolojik de aynı oranda artırılmalıdır. MIBG-^{131}I'ın hızlı verilmesi kan basıncı artışıyla, alerjik semptomlarla, ateşle veya astımlı spazmlarla sonuçlanabilir.

Görüntü elde etme:
MIBG-^{131}I'nin biyolojik dağılımını incelemek ve tümör odaklarında alımın miktarını ölçmek amacıyla yaklaşık 1 hafta boyunca tüm vücut sintigramı gerçekleştirilmesi önerilmektedir fakat zorunlu değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
MIBG-^{131}I glomerüler filtrasyonla vücuttan uzaklaştırılmaktadır ve diyaliz edilememektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda artan radyasyon maruziyeti ihtimali nedeni ile dikkatle kullanılması, anefrik hastalarda ise kullanılmaması önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:
MIBG-^{131}I'ın karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ kullanımı, nöroblastoma endikasyonu hariç, prematüre bebeklerde veya yeni doğanlarda kontrendikedir. Nöroblastomalı çocuklarda kullanılan minimum doz 3700 MBq (100 mCi)'dir.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik hasta grubu ile yapılmış olan bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hasta grubu ile ilgili bir üst sınır belirtilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1 de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı

hipersensitivite olanlarda,
- Prematüre ve yenidoğanda,
- Gebelik veya emzirme döneminde,
kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARI TARAFINDAN NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANIR.
Gebelik, bkz. bölüm 4.6

Bireysel avantaj/risk gerekçelendirmesi
Her bir hasta için, öngörülen yarar ile radyasyonun zararının karşılaştırılması yapılarak, elde edilecek faydanın fazla olması durumunda radyasyon hastaya uygulanmalıdır. Verilen aktivite her durumda, gerekli optimum terapötik etkiyi elde etmek için mümkün olan en düşük doz (ALARA) olmalıdır.

Genel uyarı
Bu müstahzar radyoaktif izotop içerir. Bu nedenle alınması, saklanması, kullanımı, taşınması ve atıkların bertarafı özel yönetmeliklere tabidir. (Bkz. 6.6) Radyofarmasötikler, hem radyasyon güvenliğini hem de farmasötik kalite gerekliliklerini karşılayan bir şekilde kullanıcı tarafından hazırlanmalıdır. MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ steril olarak üretilmiştir. Ürünün bu niteliğinin bozulmaması için bütün işlemler ve uygulama aseptik tekniklerle yapılmalıdır.

Hastaların, çalışanların ve diğer insanların gereksiz radyasyona maruz kalmaması için uygun zırhlama yapılmalıdır.

Anefrik hastalara verilen radyasyon dozu, ilacın biyolojik eliminasyonunun gecikmesi nedeniyle oldukça yükselecektir; ayrıca vücuttan uzaklaştırılmasındaki yetersizlik nedeniyle hedef- geri plan (background) aktivite oranları ile çalışmanın sonucu dikkatle değerlendirilmelidir.

Feokromasitoma hastası olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda MIBG-^{131}I enjeksiyonu esnasında hasta, hipertansif kriz geçirme olasılığına karşı dikkatle gözlenmelidir.

İyotlu kontrast madde içeren ilaçların anaflaktik şoka varan aşırı duyarlık reaksiyonları geliştirdiği bilinmesine rağmen MIBG-^{131}I'nın neden olduğu aşırı duyarlık reaksiyonlarının sıklığı oldukça düşüktür. Ancak görülme olasılığına karşı, acil müdahale gereçleri hazır bulundurulmalıdır. Aşırı duyarlık reaksiyonları dozdan bağımsız görülmektedir.

Radyasyona maruz kalan kanser dokusuna bitişik normal doku hasar görebilir (örneğin, pelvik metastazları bulunan hastalarda üreme organlarında çalışma bozukluğu).

Kemoterapideki hastalarda ek toksisite meydana gelebilir (örneğin; akciğer fibrozisi, hipergonadotrofik hipogonadizm).

MIBG-^{131}I ile tedavi edilen çocuklar, geri dönüşümü mümkün olmayan tiroit fonksiyonu kaybı, büyüme geriliği ve hipergonadotrofik hipogonadizm oluşma riski altındadır. Bu

nedenle, takip sırasında endokrin durumlarına özel dikkat gösterilmesi önerilir.

MIBG-^{131}I alımı ve tutulumu ile etkileşime girebilecek ilaçlar, tedavi öncesinde durdurulmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Yüksek kan basıncı tedavisinde ve psikiyatride kullanılan çeşitli ilaçlar MIBG-^{131}I ile etkileşime girer. Bu nedenle, beraberinde kullanım, MIBG-^{131}I alımı ve tutulumu ile etkileşime girebilir ve böylece hem normal dokuya hem de tümör dokusuna verilen radyasyon dozunu etkileyebilir. Bu ilaçlar, tedaviden önce durdurulmalıdır (genellikle dört biyolojik yarı ömür için).

Tiroit blokajı MIBG-^{131}I uygulanmadan 24-48 saat önce başlatılır ve en az 5 gün boyunca devam ettirilir. Potasyum perklorat yoluyla blokaj, yaklaşık olarak 400 mg/gün uygulanarak elde edilir. Potasyum iyodid, potasyum-iyodat veya Lugol solüsyonu yoluyla blokaj, 100 mg iyodin/gün eşdeğeri ile gerçekleştirilmelidir.

Hastalara, en az ilk 24 saat boyunca bolca su içirilmelidir.

MIBG-^{131}I tedavisi, sadece otolog kemik iliği (çok az tümör hücresi içeren ya da hiç tümör hücresi içermeyen) transplantasyonunun mümkün olduğu hastalarda düşünülmelidir. Kemik iliği üzerindeki toksik etkiler (trombositopeni), dikkatli bir şekilde ve sıklıkla izlenmelidir.

Kan sayımları, ilk hafta boyunca her 2 günde bir ve daha sonra son uygulamanın ardından ay içinde haftada bir defa kontrol edilmelidir.

Ajanın biyolojik dağılımını incelemek ve tümör odaklarında tutulum miktarını ölçmek amacıyla yaklaşık 1 hafta boyunca tüm vücut sintigramı gerçekleştirilmesi önerilir fakat zorunlu değildir.
Tekrarlanan tedaviler 6-8 ay aralıklarla kabul edilebilir. 29,6 GBq'ya kadar kümülatif dozlar bildirilmiş olup, kemik iliği toksisitesi sınırlayıcı faktördür.

Uygulama öncesinde, acil kardiyak antihipertansif tedavi araçlarının kolayca bulunabilir olduğundan emin olunmalıdır.

Kromafin granüllerinde MIBG-^{131}I alımı, nadiren de olsa, böyle bir olayın meydana gelme olasılığının aşırı derecede düşük olduğuna inanılmasına rağmen, hipertansif krizi tetikleyebilen hızlı noradrenalin salgılanmasına yol açabilir. Bu durum, uygulama sırasında hastanın sürekli olarak izlenmesini gerektirir. Uygulama sırasında hem ECG hem de kan basıncının izlenmesi bazı hastalarda gerekli olabilir.

Tanı değerlendirmesinin difüz kemik iliği için MIBG-^{131}I alımı gösterdiği hastalarda, terapötik dozun uygulanmasından sonra kemik iliği baskılaması meydana gelebilir.

Feokromasitoma için terapötik uygulama planlandığında, hipertansiyon kontrolüne yönelik ilaç tedavisi ile MIBG-^{131}I alımı arasındaki olası etkileşime dikkat edilmelidir (bakınız bölüm 4.5). Geçimsiz ilaç tedavisi, planlanan terapötik uygulamadan en az 2 hafta önce durdurulmalıdır. Gerekli olması halinde, bunun yerine propranolol kullanılabilir.

Yüksek dozda radyoiyot uygulanması, önemli çevresel zararla sonuçlanabilir. Kontaminasyonu önlemek amacıyla hastalar tarafından vücuttan atılan aktiviteye ilişkin

olarak uygun önlemler alınmalıdır.

Terapötik dozların ardından radyasyondan koruma amacayla, en az bir hafta boyunca anne ile çocuk arasında yakın temastan kaçınılması önerilir.

MIBG-^{131}I alan kadınlara, uygulamayı takiben en az 6-12 ay süresince hamile kalmamaları önerilmelidir.

Ürünün belirgin böbrek yetmezliği bulunan hastalarda terapötik uygulaması, verilen aktiviteye ilişkin olarak özel dikkat gerektirir.

Düşük böbrek fonksiyonu ile sonuçlanan sitostatik ilaçlarla (örneğin; sisplatin bileşimleri) ön tedaviden geçen hastalar için, dozajların bu doğrultuda ayarlanması gerekebilir.

Çocuklardaki başlıca ters reaksiyonlar, trombositopeni (izole) ya da kemik iliğinde tümör infiltrasyonu olması halinde daha çok kemik iliği baskılanmasıdır. Tükürük bezlerinin ya da miyokardiyumun fonksiyonu ile ilgili ters reaksiyonlar ya da karaciğer üzerindeki toksik etkiler tanımlanmamıştır.

MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ, her mL'sinde 0,01 mg benzil alkol içermektedir. Bu nedenle bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda anaflaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir. Bu husus nöroblastoma endikasyonu amacıyla kullanımlarda gözönüne alınmalıdır.

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

MIBG-^{131}I tutulumu ve birikimi pek çok ilaç tarafından etkilenmektedir. Bu nedenle aşağıda belirtilen ilaçların kullanılıp kullanılmadığı uygulama öncesinde kontrol edilmelidir.
- Nifedipinin (Ca-kanal brokeri) MIBG-^{131}I tutulumunu uzattığı bildirilmiştir.
- Kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nifedipin, verapamil), labetalol, rezerpin, sempatomimetik ajanlar (fenilefrin, efedrin veya fenilpropanolamin) ve simetidin MIBG-^{131}I tutulumunu inhibe edebilir. Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır. Tedavi öncesi dönemde verilmelerinin durdurulması tavsiye edilir.
- Kokain
- Amitiriptilin ve türevleri, imipramin ve türevleri, doksepin, amoksepin ve loksapin gibi trisiklik antidepresanlar MIBG-^{131}I tutulumunu inhibe edebilir.

Aşağıdaki ilaçlar için MIBG-^{131}I alımının engellenmesi beklenir, fakat henüz bir kanıt mevcut değildir:
- Adrenerjik nöron blokajı yoluyla faaliyet gösteren antihipertansifller (betanidin, debrisokin, bretilyum ve guanetidin).
- Maprotilin ve trazolon gibi antidepresanlar.

Bu ilaçlar, tedaviden önce durdurulmalıdır (genellikle dört biyolojik yarı ömür için).
Antiemetikler:
- Genellikle terapötik miktarlarda MIBG-^{131}I uygulamasının beraberinde gelen mide bulantısını bastırmak için sıklıkla verilen antiemetiklerin seçimine özel dikkat gösterilmelidir. Dopamin/serotonin reseptör antagonistler olan antiemetikler, klinik

uygulamada kullanılan konsantrasyonlarda MIBG-^{131}I alımı ile etkileşime girmez.

Ancak metabolik olarak aktif feokromasitoma ve paraganglioma hastalarında, hastaların kan basınçlarının stabilize edilmesi ve kliniklerinin bozulmaması amacıyla kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, beta ve alfa blokörler tedavi etkinliğini azaltması göz önünde bulundurularak kesilmeyebilir. Aksi takdirde metabolik olarak aktif tümörlerden salgılanan hormonların etkileri hastaların kliniklerinin alevlenmesine yol açacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyon ile ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonda diğer ürünlerle ilgili etkileşim çalışması yapılmamıştır**.**

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Radyofarmasötikler çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygulanmak istendiğinde, kadının hamile olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir. Aksi ispatlanmadığı sürece adet döneminde gecikme olan bir kadın hamile varsayılmalıdır. Eğer kadının hamile olup olmadığı konusunda şüphe duyulursa (eğer kadının adet döneminde gecikme varsa veya adet dönemi çok düzensizse, vs.), hastaya eğer varsa iyonize edici radyasyon kullanılmayan alternatif teknikler önerilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6-12 aya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
MIBG-^{131}I gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir. Gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Laktasyon dönemi
MIBG-^{131}I anne sütünde, MON.MIBG- ^{131}I-TEDAVİ'nin terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde, emzirme esnasında çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

Emzirme dönemindeki kadınlara radyofarmasötikler uygulanmadan önce, annenin emzirmeyi bırakması veya radyonüklid uygulamasının ertelenmesi veya anne sütüne aktivite geçişi dikkate alınarak en uygun radyafarmasötiğin seçilmesi alternatifleri dikkate alınmalıdır. Eğer MON.MIBG-^{131}I-TEDAVİ uygulaması gerekli görüldü ise, tedavi süresince emzirme kesilmeli ve anne sütü sağılarak atılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

MIBG-^{131}I'nın üreme sistemi üzerine etkileri incelenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MIBG-^{131}I'ın araç sürme becerisi veya tehlikeli makineleri kullanma üzerinde hiçbir doğrudan etkisi bulunmamaktadır. Beklenmeyen advers reaksiyonların meydana gelmesi halinde, sürüş ve/veya makinelerle çalışma yeniden değerlendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

MIBG-^{131}I enjeksiyonu, madde 4.2'ye uygun olarak yavaşça verildiğinde uygulamaya bağlı istenmeyen etkilerin veya semptomların görülmesi beklenmez. Hızlı verilmesi kan basıncı artışıyla, alerjik semptomlarla, ateşle veya astımlı spazmla sonuçlanabilir.

MIBG-^{131}I kullanımı ile hastaların yaklaşık % 45-50'sinde yan etkiler görülmektedir ve hipotiroidi dışındaki yan etkiler geçicidir.
Gastrointestinal yan etkiler genellikle tedaviden iki gün sonra gözlenmektedir.
Hematolojik yan etkilerin sıklığı ise hastaya daha önce uygulanan tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi veya kök hücre nakli gibi) varlığı ve sıklığına bağlı olarak değişmektedir.
Vasküler sistem yan etkileri ise metabolik olarak aktif feokromasitoma ve paraganglioma hastalarındaki tümör aktivasyonuna bağlıdır.
Hipotiroidi ise hastanın tiroid bezinin iyot açlığına ve tedavi öncesi ve sonrası tiroid blokajının iyi yapılmamasına bağlı olarak gelişebilmektedir.

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.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Enfeksiyon hassasiyetinde artış

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Bilinmiyor: Lösemi, malign ikincil kanserler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Kemik iliği depresyonu, trombositopeni, nötropeni, anemi

Endokrin hastalıkları
Seyrek: Hipotiroidi (Çocuklarda gelişim gecikmesine neden olabilir.)
Bilinmiyor: Hipertiroidi

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma
Bilinmiyor: Tükrük bezi ile ilgili sorunlar

Vasküler hastalıkları
Seyrek: Hipertansiyon

Yaralanma ve zehirlenme
Bilinmiyor: Radyasyon yaralanması (radyasyona bağlı ağrı), interstisyel akciğer hastalığı, hipogonadizm, over yetmezliği, geçici tükürük bezi iltihabı

İyonize edici radyasyona maruziyetde kanser oluşumuna neden olma ve kalıtımsal kusurların gelişimi potansiyeli vardır. Ancak bu etkiler, etkinliğin uygulanan düşük miktarı göz önüne alındığında nadiren beklenir. Terapötik maruziyetten kaynaklanan radyasyon dozu kanser ve mutasyon sıklığında artışa sebep olabilir. Her durumda radyasyonun risklerinin hastalığın kendisinden kaynaklanan risklerden daha düşük olduğunun garanti edilmesi gerekir. Maksimum önerilen doz olan 11,2 GBq için efektifdoz eşdeğeri 2240 mSv dir.

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

İyobenguanın aşırı doz etkisi, adrenalin salımından kaynaklanır. Bu etki kısa süreli olup, kan basıncını düşürmeyi amaçlayan destekleyici önlemler gerektirir. Örneğin bir beta-blokerinin (propranolol) hızlı enjeksiyonunu takiben çabuk etki gösteren bir alfa-adrenerjik blokaj ajanının (fentolamin) hızlı enjeksiyonu. Aşırı radyasyon dozunun verilmesi durumunda mümkün olduğunca zorlu diürez ve sık mesane boşaltma ile radyonüklidin vücuttan atılımı hızlandırılmalı ve absorbe edilen doz azaltılmalıdır. Uygulanmış olan efektif dozun tahmin edilmesi yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Grup: Diğer Terapötik Radyofarmasötikler
ATC kodu: V10XA02

Adrenal medullada üretilen hormonlar ketakolamin sentezinde ve depolanmasında rol oynamaktadır. Nöroendokrin tümörler (feokromasitoma, nöroblastoma, paraganglioma, medüller tiroid kanseri ve karsinoid) adrenal medulla dokusuna benzer olan hücrelerden oluşmaktadır ve köken almaktadır. Adrenerjik nöronlarda bulunan reseptörlere bağlanabilen moleküller anti-adrenerjik özelliklere sahiptir ve aynı zamanda adrenal medulla ve adrenal medulla hücrelerine benzer özellikte hücreler içeren tümörlerde, adrenerjik nöronlara olan fonksiyonel benzerlikleri ve adrenal medullanın kromaffin hücrelerini içermeleri nedeni ile tutulurlar. Bu nedenle, adrenerjik nöronlarda tutulma eğiliminde olan moleküllere benzer maddeler olan bretilyum, guanetidin ve MIBG'nin de nöroendokrin tümörlerde tutulması beklenmektedir.
İşaretli bretilyumun stabil olmaması ve guanetidinin yalnızca karbon, nitrojen veya hidrojen ile işaretlenebiliyor olmasına karşın MIBG'nin radyoiyot ile kolayca işaretlenmesi ve stabil olması klinik pratik uygulamalarda kullanılmasına neden olmuştur. MIBG-^{131}I adrenal medullanın kromaffin hücrelerine hızlı ve sıkıca bağlanır ve tutulumu nöroendokrin reseptör yoğunluğu ile orantılıdır. MIBG tutulumu kokain ve desmetil-imipramin ile inhibe edilebilmektedir.
Tedavi esnasında verilen en yüksek MIBG miktarı 10 mg olmakla birlikte bu miktarda

MIBG ile uygulanan I-131 3700 MBq'dur. Bu nedenle tedavi MIBG'nin farmakolojik etkisi ile değil, MIBG sayesinde tümör dokusuna giden I-131'in beta partikül salınımı sonucu elde edilmektedir. Beta partikülünün enerjisinin dokuya aktarılması ise hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
İntravenöz enjeksiyonu takiben kandan hızla temizlenerek adrenerjik innervasyonu olan dokularda tutulmaktadır.

Dağılım:
Verilen dozun toplamda %10-15'i fonksiyonel olarak adrenal medullaya benzeyen dokularda tutulmaktadır. Enjeksiyondan sonra ilk 1 saatte akciğerlerde ve takibinde 1-2 saat içerisinde de miyokarddaki nöroendokrin reseptörlere bağlanmakta ve kalpte birikmektedir. Kalp kasındaki maksimum aktivite enjeksiyondan sonra 2-3 saat içerisinde görülmektedir. 24. saatte ise adrenal bezdeki maksimum aktiviteye erişilir ve 24-96 saat içerisinde de nöroendokrin tümörler ve metastazlarında tutulur.

Biyotransformasyon:
Metabolik çözünmenin ardından şu ürünler idrarda ortaya çıkmıştır: iyodür-131, [^{131}I] metaiyodohipürik asit, [^{131}I] hidroksi-iyodobenzilguanidin ve [^{131}I] metaiyodobenzoik asit.

Eliminasyon:
MIBG-^{131}I vücuttan % 82'si değişmeden, %16'sı meta-iodohuppirik asite metabolize edilerek, %2'si ise serbest iyot olarak idrarla atılmaktadır.

MIBG-^{131}I'nin reseptörlere bağlanmayan kısmı böbrekler ve üriner sistem yoluyla vücudu terk eder (24 saat içinde % 55 ve 4 gün içinde % 90).

MIBG-^{131}I'nin fiziksel yarı ömrü 8,04 gün, biyolojik yarı ömrü 5 gün

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:
Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde letal doz 20 mg/kg'dır. Daha düşük doz seviyeleri (14 mg/kg) geçici klinik toksik etki belirtilerine yol açar. Sıçanlarda 20 ila 40 mg/kg tekrarlı intravenöz uygulamalar, ciddi klinik toksisite belirtilerine neden olur. 5 ila 20 mg/kg tekrarlı intravenöz uygulamalar, solunum yetmezliğini içeren etkilere neden olur, fakat uzun süreli etkiler sadece karaciğer ve kalp ağırlığında hafif bir artıştır. Köpeklerde 2.5 ila 10 mg/kg tekrarlı uygulama, yüksek kan basıncı ve kalp atış hızındaki ve kardiyak nabız yayılımındaki anormallikleri içeren klinik etkilere neden olur, fakat bütün belirtiler geçici niteliktedir.

Farelerde yapılan akut toksisite çalışmaları, 1,8 mg/kg'dan daha düşük dozlarda MIBG-^{131}I uygulaması ile klinik semptom görülmediğini göstermiştir. MIBG-^{131}I'nin en yüksek dozu 0,0857 mg/kg olup bu doz yetişkin bir insanda 6 mg MIBG-^{131}I / 70 kg dır. Bu miktar da

yetişkin bir insanda klinik etki gösterecek miktarın % 4,8'idir. *(Ref: Radyofarmasötik ürün spesifikasyonu, Isopharma AS, Institutedeien 18, N2007 Kjeller, Norveç, 1996., s.74.)*

Verilen iyoobenguan miktarları (özellikle terapötik dozlarda) ile istenmeyen ikincil etkilerin ortaya çıkabileceği seviye arasındaki güvenlik sınırı çok geniş değildir. Bu nedenle, hastalar, ilacın infüzyonu veya enjeksiyonu sırasında ya da ilacın infüzyonundan veya enjeksiyonunda en az birkaç saat sonra yakın gözetim altında tutulmalıdır.

Kullanılan test sistemlerinde, mutajenik etki kanıtlanamamıştır. MIBG-^{131}I'in karsinojenik potansiyeli çalışmaları yayınlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

MIBG-^{131}I klinik olarak ilaç etkileşimleri kısmında belirtilenler dışında kimyasal olarak oksitleyici maddeler ve klorür iyonları ile geçimsizdir çünkü bu maddeler radyoaktif ^{131}I'un MIBG-^{131}I molekülünden eliminasyonunu kolaylaştırır. Aynı nedenden ötürü ürün dondurulmuş halde derin dondurucuda (-20°C ± 5°C)'de saklanmalıdır. İlave olarak, güçlü asidik ortam başka bir riski, uçucu radikal veya elementer iyot haline gelen radyoaktif iyotun salınımına neden olur. Bu maddeler, ürün flakonunun açılması ile birlikte çevrenin radyoaktif kontaminasyonuna neden olabilmektedir.

6.3 Raf ömrü

Üretim tarihinden itibaren 6 gün.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kurşun zırhı içinde, ilk 2 gün kurubuzda ve sonraki 4 gün derin dondurucuda (-20°C ± 5°C)'de saklayınız.

Derin dondurucuda (-20°C ± 5°C)'de saklandığından, çözünmesi için uygulamadan yaklaşık 1 saat önce kurşun zırhı içinde oda sıcaklığına alınmalı ve tamamen çözündükten sonra ilaç hazırlanmalıdır.

Radyofarmasötikler, radyoaktif maddeler ile ilgili ulusal mevzuata uygun olarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İç ambalaj: Kauçuk tıpa ve alüminyum kapaklı, 10 mL hacimli, renksiz, TİP I cam flakon.
Dış ambalaj (Dıştan içe): Teneke kova içinde strofor ısı yalıtım malzemesi ile korumalı kuru

buz içinde plastik torbada plastik kaplı kurşun zırh.
Ambalaj içeriği: 1 flakon /Kutu

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-^{131}I –TEDAVİ 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 646 40 39

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/806

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.11.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 05.02.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06/2025

11. DOZİMETRİ

MIBG-^{131}I uygulamasını takiben sağlıklı bireylerde çeşitli organlara tahmini radyasyon absorbe doz aşağıdaki tabloda verilmiştir. Veriler ICRP 60 ağırlıklandırma faktörleri (ağırlık) dikkate alınarak ICRP 53 yaklaşımı ile hesaplanır.

Organ	Uygulanan birim aktivite başına absorbe doz (mGy/MBq)				
	Yetişkin	Çocuk			
		15 yaş	10 yaş	5 yaş	1 yaş
Kemik yüzeyi	6,1E-02	7.2E-02	1.1E-01	1.8E-01	3.6E-01
Meme	6,9E-02	6.9E-02	1.1E-01	1.8E-01	3.5E-01
Böbrek	1,2E-01	1.4E-01	2.1E-01	3.0E-01	5.1E-01
Akciğer	1,9E-01	2.8E-01	3.9E-01	6.0E-01	1.2E+00
Yumurtalık	6.6E-02	8.8E-02	1.4E-01	2.3E-01	4.2E-01
Testis	5.9E-02	7.0E-02	1.1E-01	1.9E-01	3.6E-01
Kırmızı kemik iliği	6.7E-02	8.3E-02	1.3E-01	1.9E-01	3.5E-01
Tiroid	5.0E-02	6.5E-02	1.1E-01	1.8E-01	3.5E-01
Böbrek üstü bezi	1.7E-01	2.3E-01	3.3E-01	4.5E-01	6.9E-01
Mesane duvarı	5.9E-01	7.3E-01	1.1E+00	1.7E+00	3.3E+00
Karaciğer	8.3E-01	1.1E-00	1.6E+00	2.4E+00	4.6E+00
Tükrük bezleri	2.3E-01	2.8E-01	3.8E-01	5.1E-01	7.5E-01
Dalak	4.9E-01	6.9E-01	1.1E+00	1.7E+00	3.2E+00
Uterus	8.0E-02	1.0E-01	1.6E-01	2.6E-01	4.8E-01
Effektif doz (ED) (mSv/MBq)	2,0E-01	2,6E-01	4,0E-01	6,1E-01	1,1E+00

Tedavi hedeflenen organlar arasında yer almayan spesifik organların aldığı radyasyon dozu, hastalık sürecinin neden olduğu patofizyolojik değişikliklerden anlamlı bir biçimde etkilenebilir. Takip eden bilgiyi kullanırken bu konu dikkate alınmalıdır.

MIBG-^{131}I tedavisi için hedef organ olan tümör dokusu için hedeflenen radyasyon miktarı en az 150 Gydir. Endikasyon popülasyonu göz önünde bulundurulduğunda hastalığın kemik metastazı nedeniyle kemik yüzeyindeki tutulum ön plana çıkabilir. 3700 MBq aktivite için 2257mGy olan bu değer hastadan hastaya hastalığın şiddeti ile orantılı olarak çok fazla değişkenlik gösterir. MIBG-^{131}I tedavisi için kritik organ kırmızı kemik iliğidir ve 3700 MBq uygulanan aktivite için 247,9 mGy dir.

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

MON.MIBG-^{131}I–TEDAVİ uygulamaya hazır formda üretilmektedir. Ancak hastaya uygulanacak doz " 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen miktarlara göre ayarlanır.

MON.MIBG-^{131}I –TEDAVİ 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:
1 flakon içeriği bir hasta dozunu içermektedir. Çözelti hastaya doğrudan uygulanmamalıdır. Enjeksiyon için 10 mL MON.MIBG- ^{131}I-TEDAVİ çözeltisi izotonik sodyum klorür (%0,9 NaCl) ile 50 mL'e tamamlanarak 1-4 saat yavaşça verilmelidir. (bkn:4.2)

Kullanılmayan kısımların ve kullanım sonrası oluşan atıkların, "Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik" kapsamında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kalite kontrol değerleri ve analiz yöntemi:
Radyonüklidik saflık: Toplam radyoaktivitenin minimum %99.9'u
Spesifik Radyoaktivite: Minimum 400 GBq/g iyobenguan
Radyokimyasal saflık: MIBG-^{131}I ≥ %92 ^{131}I-kaynaklı radyoaktivite
İyodür (^{131}I) ≤ %7 ^{131}I-kaynaklı radyoaktivite
Diğer safsızlıklar ≤ %1 ^{131}I-kaynaklı radyoaktivite

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 Iobenguane sulphate 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. Numune, (-20°C ± 5°C)’de saklandığından ve HPLC enjeksiyonu yapılmadan önce çözünmesi gerektiğinden, enjeksiyondan yaklaşık 1 saat önce oda sıcaklığına alınmalı ve çözünme gerçekleştikten sonra bekletilmeden enjeksiyon yapılmalıdır.

- 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. İyobenguan 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.

$$\frac{[(\text{RAD \% MIBG})/100 * (1\text{mL'deki num. radyoaktivitesi}) \mu\text{Ci} / 1\text{mL} * 1\text{mL}/1000\ \mu\text{L} * 10\mu\text{L}) * 1000\ \text{mg} * 37 * 10^{-6}\ \text{GBq}]}{[(\text{Ref b tartımı})\ \text{mg}/10\text{mL} * 1\text{mL}/1000\ \mu\text{L}) * 10\ \mu\text{L} * 0{,}85 * (\text{PDA num. Alanı}/\text{PDA Ref b Alan Ort.}) * 1\text{g}]}$$