

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

MIBG (I-131) GE Healthcare 9,25 – 18,50 MBq/ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller jobenguan[¹³¹I] 9,25-18,5 MBq

¹³¹I har en halveringstid på 8 dagar och sönderfaller under avgivande av betastrålning med energin 606 keV (90 %) och gammastrålning med energin 364 keV (82 %).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium 3,54 mg/ml, bensylalkohol 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, genomskinlig lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Undersökning av feokromocytom, neuroblastom, carcinoider och medullär thyroideacancer.
Kan ges som en spårdos för beräkning av den nödvändiga aktiviteten för en jobenguan terapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För diagnostisk undersökning och för att erhålla dosimetrisk information ges 20-40 Mbq.

Äldre

Äldre patienter behöver ej något särskilt doseringsschema.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Noggrant övervägande av aktiviteten som ska administreras till dessa patienter är nödvändigt, eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Pediatrik population

De rekommenderade doseringarna gäller både vuxna och barn. Metajodobensylguanidin [¹³¹I] för diagnostik är kontraindicerat hos för tidigt födda barn och spädbarn.

Administreringssätt

Endast för engångsbruk.

Dosen ges intravenöst, durationen på injektionen bör vara 30-300 sekunder.

För förberedelse av patienten, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet är en absolut kontraindikation (se avsnitt 4.6).
- Denna produkt innehåller bensylalkohol 10 mg/ml och får ej användas till för tidigt födda och spädbarn.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar ska administreringen av läkemedlet genast upphöra och intravenös behandling sättas in vid behov. För att möjliggöra omedelbar hantering i akutsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas tillgängliga.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning vägas mot den förväntade kliniska nyttan. Tillförd aktivitet bör i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla avsedd diagnostisk information.

Pediatrisk population

För information om användning hos barn, se avsnitt 4.2.

Noggrant övervägande av indikationen krävs eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Produkten innehåller bensylalkohol som kan ge förgiftningar eller anafylaktiska reaktioner hos barn under 3 år.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Noggrant övervägande av nytta-riskförhållande hos dessa patienter är nödvändigt, eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Innan behandling

Läkemedel som kan interagera med upptag och retention av jobenguan [¹³¹I] ska sättas ut innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.5).

Då diagnostisk administrering för feokromocytom planeras måste hänsyn tas till eventuell påverkan av antihypertensiva läkemedel på upptaget av jobenguan [¹³¹I] (se avsnitt 4.5). Inkompatibel medicinering bör utsättas minst 2 veckor före planerad diagnostisk administrering. Vid behov kan propranolol användas istället.

Tyreoidablockad med användning av kaliumjodid, Lugols lösning eller perklorat rekommenderas att starta 24 - 48 timmar innan jobenguan [¹³¹I] administreras och därefter fortsätta i minst 5 dagar. Blockad med kaliumperklorat uppnås med en dos som motsvarar ungefär 400 mg per dag till vuxna. Blockad med kaliumjodid eller Lugols lösning kräver en dos som motsvarar 100 mg jod per dag till vuxna, 50 mg till barn mellan 3 och 12 år och 25 mg för barn mellan 1 månad och 3 år.

Detta radioaktiva läkemedel får användas och administreras endast av behöriga personer.

Radiofarmaka avsedda att administreras till patienter ska beredas av användaren på ett sätt som uppfyller strålskyddskrav såväl som farmaceutiska kvalitetskrav.

Förberedelse av patienten

Patienten ska vara väl hydrerad innan undersökningen påbörjas och uppmanas att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Under och efter administrering

Upptag av jobenguan [^{131}I] i kromaffina granulat kan i sällsynta fall orsaka en snabb utsöndring av noradrenalin, vilket kan framkalla en övergående hypertensiv kris. Detta nödvändiggör konstant observation av patienten under administreringen. Övervakning av både EKG och blodtryck kan vara indicerat hos vissa patienter. Se till att akut hjärt-/antihypertensiv behandling finns lättillgänglig inför administreringen. Jod (^{131}I) jobenguan måste administreras långsamt.

Hos patienter där den diagnostiska utvärderingen visar diffust upptag av jobenguan [^{131}I] i benmärgen kan benmägssuppression uppträda efter administrering av terapeutisk dos.

Specifika varningar

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

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel kan, eller antas kunna, förlänga eller reducera upptaget av jobenguan i neurallisttumörer.

- Nifedipin (kalciumantagonist) har rapporterats förlänga retentionen för jobenguan [^{131}I].

Minskat upptag observerades vid terapeutiska behandlingar med:

- Antihypertensiva läkemedel som reserpin, labetalol, kalciumantagonister (diltiazem, nifedipin och verapamil).
- Sympatomimetiska substanser som fenylefrin, efedrin eller fenylpropanolamin.
- Kokain
- Tricykliska antidepressiva såsom amitryptilin och derivat, imipramin och derivat, doxepin, amoxapin och loxapin.

Följande läkemedel förväntas hämma upptaget av jobenguan. Hittills finns dock inga bevis för detta:

- Antihypertensiva läkemedel som verkar genom adrenerg neuronblockad (betanidin, debrisoquin, bretylium och guanetidin).
- Antidepressiva läkemedel som maprotilin och trazolon.

Dessa läkemedel bör utsättas innan behandling påbörjas (vanligtvis fyra biologiska halveringstider).

Andra läkemedel kan interagera med jobenguan [^{131}I], dock saknas formella bevis för detta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Vid administrering av radioaktiva läkemedel, ska kvinnor i fertil ålder alltid tillfrågas om eventuell graviditet. Kvinnor med en utebliven menstruation bör anses som gravid tills det motsatta kunnat bevisas. Alternativa metoder som inte involverar joniserande strålning bör övervägas.

Graviditet

Jobenguan [¹³¹I] är absolut kontraindicerat under graviditet, (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är ej känt i vilken utsträckning jod [¹³¹I] passerar över i modersmjölk efter injektion av jobenguan [¹³¹I]. Innan ett radioaktivt läkemedel ges till en ammande kvinna, måste man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen tills amningen upphört och om det mest lämpliga valet av radioaktivt läkemedel har gjorts med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjölken.

Amningen måste avbrytas helt efter administrering av läkemedlet och den utsöndrade bröstmjölken kasseras.

Fertilitet

Reproduktionstoxiska studier på djur av jobenguan har ej utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diagnostiska doser av jobenguan [¹³¹I] har ingen inverkan på bilkörning eller förmågan att använda maskiner. Inga studier om effekter på förmågan att köra bil eller framföra maskiner finns tillgängliga.

4.8 Biverkningar

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter. Den effektiva dosen som beskrivs i avsnitt 11 för rekommenderad administrerad dos innebär att dessa biverkningar förväntas inträffa med låg sannolikhet.

Biverkningsfrekvens definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inga kända (kan ej beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klassificering	Biverkningar
Blodkärl Vanliga	Hypertoni inklusive akuta episoder av hypertensiv kris (observerat i samband med terapeutisk användning av jod [¹³¹ I] jobenguan).

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Detta preparat ska användas av behörig personal i sjukhusmiljö. Under sådana förhållanden föreligger endast teoretisk risk för överdosering.

Effekten av en överdos av jobenguan beror på adrenalinfrisättning. Effekten är kortvarig och fordrar stödåtgärder i avsikt att sänka blodtrycket: omedelbar injektion av en alfaadrenerg blockerare

(fentolamin) följd av en betablockerare (propranolol). Den absorberade dosen hos patienten kan minskas genom främjande av diures med täta blåstömningar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka

ATC-kod: V09IX02

Verkningsmekanism

Jobenguan[¹³¹I] är en radiojod-märkt aralkylguanidin (derivat av bensylguanidin). Dess struktur innehåller guanidin-gruppen från guanetidin kopplat till en bensylgrupp till vilken jod tillsättes. Liksom guanetidin blockerar aralkylguanidiner adrenerga neuron. Som en följd av de funktionella likheterna mellan adrenerga neuron och kromaffina celler i binjuremärken lokaliseras jobenguan till binjuremärken och till kromaffina celler i hjärtmuskel och andra vävnader med riklig sympatisk innervering.

Transport av jobenguan genom cellmembranen hos celler som har sitt ursprung i neutrallisten är en aktiv process när läkemedelskoncentrationen är låg (såsom i diagnostiska doser). Upptagsmekanismen kan hämmas genom upptag av inhibitorer som t.ex. desmetylimipramin. När läkemedlet ges i högre koncentrationer (som i terapeutiska doser) blir även passiva diffusionsprocesser viktiga. Följaktligen är det en aktiv mekanism som överför åtminstone en del av det intracellulära jobenguan till lagrande granule inne i cellerna.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationerna som användes för diagnostiska undersökningar, verkar inte jobenguan ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

I jobenguanens distributionsmönster ses ett initialt upptag i levern (33 % av den administrerade dosen) och mindre i lungorna (3 %), myocardium (0,8 %), mjälte (0,6 %) och spottkörtlar (0,4 %). I normala binjuror (binjuremärken) är upptaget så lågt att dessa ej kan visualiseras med jobenguan[¹³¹I]. Hyperplastiska binjuror visar ett högt upptag.

Eliminering

Jobenguan utsöndras till stor del oförändrat genom njurarna. 70 till 90 % av en administrerad dos återfanns i urin inom 4 dagar. Följande metaboliska nedbrytningsprodukter återfanns i urin: jod[¹³¹I], metajod[¹³¹I]hippursyra, hydroxy-jodo[¹³¹I]bensylguanidin och metajodo[¹³¹I]-bensoesyra. Dessa substanser svarar för 5-15 % av den administrerade dosen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

För omärkt jobenguan redovisas följande prekliniska toxikologiska uppgifter vid intravenös tillförsel. Vid engångstillförsel är en dos av storleksordningen 50 mg/kg letal för hälften av djuren (mus, råtta). Vid upprepade tillförsel är 20 mg/kg letalt för hund och den högsta tolererade dosen för råtta. Vid upprepade tillförsel är 10 mg/kg lever- och hjärttoxiskt. Från dosen 2,5 mg/kg och uppåt kan ses effekter på blodtryck, hjärtrytm och andning.

Säkerhetsmarginalen mellan den mängd jobenguan som en terapeutisk dos (4-8 mg) innebär och den nivå vid vilken oönskade effekter av jobenguan kan uppträda är snäv. Jobenguan visade ej tecken på mutagen potential i ett test *in vitro* och ett test *in vivo*. Studier beträffande jobenguans embryotoxicitet och karcinogenicitet har ej publicerats.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Bensylalkohol
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten är 3 dagar efter angiven referenstidpunkt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaras i enlighet med nationella regler för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (10 ml), av glas med butylgummiprop som har ett ytskick bestående av PTCF.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska med 9,25-18,5 MBq/ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av regler och/eller tillstånd utfärdade av lokala behöriga myndigheter.

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

Administrering av radiofarmaka medför risk för andra personer att utsättas för extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar etc. Strålskyddsåtgärder ska därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

En skadad injektionsflaska ska inte användas.

Administrering av läkemedlet bör genomföras på ett sådant sätt att risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av användarna minimeras. Adekvat strålskydd är obligatoriskt.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande föreskrifter.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12752

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-06-21/2009-06-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-20

11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Den beräknade absorberade dosen per aktivitetseenhet till en genomsnittligt vuxen patient (70 kg) efter en intravenös injektion av jobenguan [^{131}I] finns i tabellen nedan. Data från ICRP (International Commission of Radiological Protection) publikation 53 (vol 18 - Nr 1-4, 1987): "Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals". Värdena för både *Effektiv dos (E)* och *Effektiv dosekvivalent (H_E)* anges. Värdet för Effektiv dos har erhållits genom att använda de reviderade viktningsfaktorer som publicerats i ICRP publikation 60. Beräkningarna inkluderar ett större antal organ än de som används för beräkning av den *Effektiva dosekvivalenten* som baserar sig på viktningsfaktorer publicerade i ICRP publikation 26.

Den absorberade dosen till vissa organ, som kanske ej är terapins målorgan, kan påverkas avsevärt av patofysiologiska förändringar till följd av sjukdomsprocessen. Detta bör tas i beaktande när följande information används.

De organ som använts för uträkning av effektiv (helkropp) dosekvivalent är de sju standardorganen och de andra fem organen som har den högsta absorberande dosen.

Organ	Absorberad dos (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Lever	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
Urinblåsevägg	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
Mjälte	0,49	0,69	1,1	1,7	3,2
Spottkörtlar	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
Lungor	0,19	0,28	0,39	0,60	1,2
Binjurar	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
Njurar	0,12	0,14	0,21	0,30	0,51
Bukspottkörteln	0,10	0,13	0,20	0,32	0,57
Livmoder	0,080	0,10	0,16	0,26	0,48
Övre tjocktarmsvägg	0,080	0,096	0,16	0,26	0,48
Tunntarm	0,074	0,091	0,15	0,24	0,45

Organ	Absorberad dos (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Bröst	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
Röd benmärg	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
Äggstockar	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
Benytter	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
Tymus	0,061	0,078	0,12	0,191	0,457
Testiklar	0,059	0,070	0,11	0,19	0,36
Muskler	0,057	0,073	0,115	0,184	0,355
Sköldkörtel	0,050	0,065	0,11	0,18	0,35
Hjärna	0,042	0,054	0,091	0,151	0,29

Värden för både Effektiv dos (E) och Effektiv dosekvivalent (H_E) anges.

<i>Effektiv dos (E) (mSv/MBq)</i>	0,14	0,19	0,29	0,45	0,85
<i>Effektiv dosekvivalent (H_E) (mSv/MBq)</i>	0,20	0,26	0,40	0,61	1,10

Ovanstående data är tillämpliga vid normal farmakokinetisk funktion. I synnerhet då njurfunktionen är nedsatt, beroende på sjukdom eller tidigare behandling, kan effektiva dosekvivalenten och den absorberade dosen som ges till organen (särskilt ben, röd benmärg och lungor) öka betydligt.

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Kan spädas med natriumklorid injektionsvätska. Utspädd lösning är en klar, genomskinlig lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande föreskrifter.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se