

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Класификационен код на продукта - Приложение I
Код РДА № 20060621
Разрешение № 35652 / 22-11-2015
Срок на действие №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

[¹³¹I] Мета-йодбензилгуанидин за диагностика 9,25-18,5 MBq/ml инжекционен разтвор
[¹³¹I] Meta-iodobenzylguanidine for diagnostic use 9,25-18,5 MBq/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[¹³¹I] Йобенгуан (*Iobenguane*): 9,25-18,5 MBq/ml (0,05-0,5 mg/ml)

Обобщение на физичните характеристики на радиоактивния изотоп в активното вещество:
Йод-131: физичен полуживот: 8,02 дни.

Най-важните радиационни емисии са както следва:

Енергетично ниво	Добив (%)
β-247 keV	1,8
β-334 keV	7,2
β-606 keV	89,7
β-806 keV	0,7
γ-364 keV	82,0

Помощни вещества с известно действие:

Бензилов алкохол: 10 mg/ml

Натрий: 3,54 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за интравенозно приложение.
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Определяне на терапевтичната доза [¹³¹I] йобенгуан от предварителната индикаторна доза.
Чувствителността на диагностичната визуализация и следователно на терапевтичната ефикасност е различна за изброените патологични единици.
При феохромоцитомите и невробластомите чувствителността е приблизително 90%, при карциноидите 70%, а при медуларните карциноми на щитовидната жлеза (МСТ), само 35%.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За получаване на дозиметрична информация се прилага "индикаторна" доза (20-40 MBq). Препоръчва се определяне на разпределението преди прилагането на терапевтичната доза за установяване времето на задържане на радиофармацевтика в органите, туморната тъкан и нормалните структури.

Педиатрична популация

Препоръчителните дози са еднакви при деца и възрастни. [¹³¹I] Мета-йодбензилгуанидин за диагностика е противопоказан при преждевременно родени деца и новородени.

Не се изисква специална схема на дозиране при пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение

Дозата се прилага интравенозно, като продължителността на инжектирането трябва да бъде 30-300 секунди.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Установена или подозирана бременност или когато бременността не може да бъде изключена.
- Този продукт съдържа бензилов алкохол: 10 mg/ml. Ето защо, той не трябва да се прилага при недоносени или новородени деца.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможност за поява на реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции

При поява на свръхчувствителност или анафилактични реакции, прилагането на лекарствения продукт трябва незабавно да бъде преустановено, а при необходимост да бъде приложено и съответно интравенозно лечение. За предприемането на спешни мерки винаги трябва да има на разположение лекарствени продукти и техника за спешна реанимация, като ендотрахеална тръба и апарат за изкуствено дишане.

Индивидуална оценка на съотношението полза/риск

При всеки пациент, излагането на йонизираща радиация трябва да се преценява на базата на очакваната полза. Приложената активност при всеки случай трябва да бъде възможно най-ниска като се има предвид необходимостта от получаване на желаната диагностична информация.

Педиатрична популация

При прилагането на [¹³¹I] йобенгуан на деца съществува риск от развитието на необратима загуба на тиреоидната функция, изоставане в развитието и хипергонадотропен хипогонадизъм. Ето защо след прилагане на продукта се препоръчва внимателно проследяване на техния ендокринен статус.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да доведе до появата на токсични реакции и анафилactoидни реакции при бебета и деца до 3 годишна възраст.

Бъбречно/Чернодробно увреждане

Поради възможност от повишено облъчване при тези пациенти е необходима внимателна



оценка на съотношението полза/риск.

Подготовка на пациента

Лекарствата, които може да въздействат върху натрупването и задържането на [¹³¹I] йобенгуан трябва да бъдат спряни преди лечението (вж. точка 4.5).

Включването на йобенгуан в хромафинните гранули може, макар и рядко, да предизвика бърза норадреналинова секреция, което може да причини преходна хипертонична криза. Това налага постоянно наблюдение на пациента по време на приложението. При някои пациенти е възможно да има показание за проследяване на ЕКГ и артериалното налягане по време на приложението.

Преди приложение се уверете, че има осигурено лесно достъпно спешно кардиологично антихипертензивно лечение. [¹³¹I] йобенгуан трябва да се прилага бавно.

Когато се планира диагностично приложение за феохромоцитом, трябва да се обърне специално внимание на въздействието върху натрупването на [¹³¹I] йобенгуан от лекарствата за контрол на хипертонията (вж. точка 4.5). Несъвместимото лечение трябва да се спре поне 2 седмици преди планираното диагностично приложение. Ако е необходимо вместо това може да се използва пропранолол.

Преди започване на изследването пациента трябва да бъде добре хидратиран и помолен да уринира възможно най-често през първите часове след изследването за намаляване на облъчването.

Блокирането на щитовидната жлеза започва 24-48 часа преди прилагането на [¹³¹I] йобенгуан и трябва да продължи поне 5 дни. Блокиране с калиев перхлорат се постига след прилагане на около 400 mg/дневно. Блокирането с калиев йодид, калиев йодат или Луголов разтвор трябва да се проведе с еквивалент на 100 mg йод/дневно.

При пациенти, при които диагностичната оценка показва дифузно натрупване в костния мозък на [¹³¹I] йобенгуан, може да се наблюдава подтискане на костния мозък след прилагане на терапевтична доза.

Специфични предупреждения

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за максималната препоръчвана доза, т.е. е практически "свободен от натрий".

За предпазните мерки по отношение на опазване на околната среда, вижте т.6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За следните лекарства е известно или може да се очаква, че удължават или намаляват натрупването на мета-йодбензилгуанидин в туморите на невралната тръба. Други лекарства също може да имат влияние, но за това няма официални доказателства.

- Има съобщения, че нифедипин (блокатор на калциевите канали) удължава задържането на йобенгуан.

Наблюдавано е намалено натрупване по време на терапевтичен режим, който включва прилагането на:

- Антихипертензивни средства като резерпин, лабеталол, блокери на калциевите канали (дилтиазем, нифедипин, верапамил).
- Симпатомиметици (присъстват в назалните деконгестанти, като фенилефрин, ефедрин или фенилпропаноламин).



- Кокаин.
- Трициклически антидепресанти, като амитриптилин и производни, имипрамин и производни, доксепин, амоксепин и локсапин.

Очаква се инхибиране натрупването на йобенгуан от следните лекарства, но понастоящем липсва доказателство за това:

- Антихипертензивни, действащи чрез блокиране на адренергичните неврони (бетанидин, дебризоквин, бретилийум и гванетидин)
- Антидепресанти, като мапротилин и тразолон.

Тези лекарства трябва да се спрат преди лечението (обикновено за четири биологични полуживота).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Продуктът е противопоказан по време на установена или подозирана бременност или в случай, че бременността не може да бъде изключена (вж. точка 4.3).

Когато е необходимо да се прилагат радиоактивни лекарствени продукти на жени с детероден потенциал, трябва винаги да се търси информация за евентуална бременност. Всяка жена при която има пропускане на менструален цикъл, трябва да се счита за бременна до доказване на противното.

Кърмене:

Преди прилагането на радиофармацевтик на жена, която кърми, трябва да се прецени възможността за отлагане на приложението, докато майката прекъсне кърменето.

Кърменето трябва да бъде преустановено след прилагането на продукта, а изцеденото мляко да бъде изхвърлено.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Няма проведени проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Излагането на йонизираща радиация е свързано с поява на рак и възможност за развитие на наследствени дефекти. Описаната в точка 11 ефективна доза при препоръчаната приложена доза, показва ниска вероятност за поява на тези нежелани реакции. При всички случаи е необходимо да има сигурност по отношение на това, че рисковете от радиация са по-малки от тези на самото заболяване.

Честотата на нежеланите ефекти е определена както следва:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Съдови нарушения

Чести: Хипертония, включваща остри епизоди на хипертонична криза (наблюдава се при терапевтичната употреба на [^{131}I] йобенгуан).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Ефектът от предозиране на [¹³¹I] йобенгуан се дължи на освобождаване на адреналин. Този ефект е краткотраен и изисква поддържащи мерки, целящи понижаване на кръвното налягане. Необходимо е незабавно инжектиране на бързодействащ алфа-адренергичен блокер (фентоламин), последвано от бета-блокери (пропранолол). За намаляване на абсорбираната доза от пациента, поради бъбречната елиминация, много важно е поддържането на възможно най-висока диуреза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други диагностични радиофармацевтици за откриване на тумори, АТС код: V09IX02.

Механизъм на действие

[¹³¹I] йобенгуан е радиоюдиран аралкилгуанидин.

Структурата му включва гуанидинова група от гуанетидина, свързана към бензилова група, в която е въведен йода.

Подобно на гуанетидина, аралкилгуанидините са блокиращи адренергичните неврони средства. В резултат на подобните функционални свойства на адренергичните неврони и хромафинните клетки на надбъбречната медула, йобенгуан може преференциално да се натрупа в медулата на надбъбреците. Освен това е налице и натрупване в миокарда.

Фармакодинамични ефекти

От различните аралкилгуанидини, йобенгуан е предпочитана субстанция поради своето ниско натрупване в черния дроб и най-добра *in vivo* стабилност, водещи до възможно най-ниското натрупване на свободен йодид в щитовидната жлеза.

Преминаването на йобенгуан през клетъчните мембрани на клетките, произхождащи от невралната тръба е активен процес, когато концентрацията на лекарството е ниска (както е при диагностичните дози). Механизмът на натрупване може да се инхибира от инхибитори на натрупването, като кокаин или дезметилимипрамин.

Когато лекарството се прилага в по-високи концентрации (както е при терапевтичните дози), процесите на пасивна дифузия също придобиват значение.

Клиничните последици относно дозиметрията, ако има такива, са неясни.

Следователно, съществува един активен механизъм, чрез който се пренася поне част от интрацелулария йобенгуан в депозиращите гранули вътре в клетките



5.2. Фармакокинетични свойства

Разпределение

Моделът на разпределение на йобенгуан включва бързо първоначално натрупване в черния дроб (33% от приложената доза) и много по-малко в белите дробове (3%), миокарда (0,8%), слезката (0,6%) и слюнчените жлези (0,4%). Натрупването в нормалните надбъбреци (надбъбречната медула) е толкова ниско, че не може да се визуализира с [¹³¹I] йобенгуан. Хиперплазиралите надбъбреци показват високо натрупване.

Елиминиране

В голяма степен, йобенгуан се екскретира непроменен чрез бъбреците. 70-90% от прилаганите дози се появяват в урината в следващите 4 дни. Следните метаболитни разпадни продукти се появяват в урината: йодид-131, [¹³¹I] – метайодхипурова киселина, [¹³¹I]-хидрокси-йодбензилгуанидин и [¹³¹I]-метайодбензоева киселина. Тези субстанции представляват приблизително 5-15% от приложената доза.

Бъбречно/Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е описана.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При кучета леталната доза е 20 mg/kg. По-ниски дози (14 mg/kg) причиняват преходни клинични признаци на токсични ефекти. Многократното интравенозно приложение при плъхове на 20-40 mg/kg води до признаци на сериозна клинична токсичност. Многократното интравенозно приложение на 5 до 20 mg/kg предизвиква ефекти, включително респираторен дистрес, но дълготрайните ефекти са само леко повишение на теглото на черния дроб и сърцето. Многократното приложение при кучета на 2,5 до 10 mg/kg предизвикват клинични ефекти, включително повишено кръвно налягане и нарушения на сърдечната честота и сърдечната проводимост, но всички симптоми са преходни.

Границата на безопасност между прилаганите количества йобенгуан (особено при терапевтични дози) и нивото, при което могат да се появят нежелани вторични ефекти не е много широка, така че пациентите трябва стриктно да се наблюдават по време на и поне няколко часа след инфузията или инжектирането на лекарствения продукт.

Не са наблюдавани мутагенни ефекти в използваните тест системи. Не са публикувани проучвания за канцерогенния потенциал на йобенгуан.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Бензилов алкохол

6.2. Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.



6.3. Срок на годност

Срокът на годност на продукта е 3 дни от референтната дата, посочена на етикета.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналния оловен контейнер или еквивалентна защита.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Продуктът се доставя в прозрачен флакон от неутрално стъкло с PTFE покрита бутил каучукова запушалка.

Видове опаковки: единичните флакони съдържат от 18,5 MBq до 185 MBq при стъпка от 18,5 MBq.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предупреждения

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в предназначена за това клинична среда. Тяхното получаване, съхранение, използване, пренасяне и изхвърляне са предмет на разпоредби и/или съответни лицензи от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да бъдат приготвяни по начин, който отговаря както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичните изисквания за качество. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за асептика.

Прилагането на радиофармацевтиците създава рискове за други хора от външна радиация или контаминация чрез разливане на урина, повърнати материи и други. По тази причина трябва да се вземат мерки за предпазване от радиация в съответствие с националните изисквания.

Ако по което и да е време на приготвянето на този продукт целостта на флакона е нарушена, той не трябва да се използва.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1, D-38110 Braunschweig
Tel: +49 5307 9300
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060672



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27.11.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2016.

11. ДОЗИМЕТРИЯ

На таблицата по-долу е представена дозиметрията, определена в съответствие с Публикация 53 на ICRP (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press 1987).

Радиационната доза за специфични органи, които може да не са прицелни органи на терапията, може да се влияе значимо от патофизиологичните промени, причинени от процеса на заболяването. Това трябва да се има предвид, когато се използва следващата информация.

С изключение на "матка", списъкът включва само тези органи, които се използват при определянето на ефективната еквивалентна доза (за целия организъм). Това са седемте стандартни органа и допълнителни пет с най-висока абсорбирана доза (означени със *).

Орган	Абсорбирана доза на единица приложена активност (mGy/MBq)				
	Възрастни	15 години	10 години	5 години	1 година
Костна повърхност	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
Млечни жлези	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
Бъбреци	0,12	0,14	0,21	0,3	0,51
Бели дробове	0,19	0,28	0,39	0,6	1,2
Гонади					
Яйчници	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
Тестиси	0,059	0,07	0,11	0,19	0,36
Червен костен мозък	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
Щитовидна жлеза	0,05	0,065	0,11	0,18	0,35
*Надбъбреци	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
* Стена на пикочен мехур	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
* Черен дроб	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
* Слюнчени жлези	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
*Слезка	0,49	0,69	1,1	1,7	3,2
Матка	0,08	0,1	0,16	0,26	0,48
Ефективна еквивалентна доза (mSv/MBq)	0,2	0,26	0,4	0,61	1,1



Горепосочените данни са валидни при нормална фармакокинетика. Особено, когато бъбречната функция е увредена в резултат на заболяване или предхождаща терапия, ефективната еквивалентна доза и радиационната доза получавана от органите (особено костите, червения костен мозък и белите дробове), може да се увеличи значимо.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Определяне на радиохимичната чистота

Радиохимичната чистота на [^{131}I] йобенгуан може да се определи с помощта на течна хроматография върху колона от силикагел (5 μm), 0,25m x 4 mm, елуирана изократно с разтвор на амониев нитрат (8%):разреден амоняк:метанол (1:2:27).

Пикът се определя чрез подходящ детектор за радиактивност и чрез ултравиолетова спектрофотометрия при 254 nm.

Пиковите се идентифицират чрез отнасяне към стандартни разтвори на натриев йодид (1mg/ml) и йобенгуанов сулфат (0,2 mg/ml).

