



Det skal gjøres en nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko hos disse pasientene, siden strålingseksposeringen kan være høyere.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ioflupane (¹²³I) ROTOP hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

For klargjøring av pasienter, se pkt. 4.4.

Ioflupane (¹²³I) ROTOP skal brukes ufortynnet. For å redusere risikoen for smerter på injeksjonsstedet under administrasjon, anbefales en langsom intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 15 til 20 sekunders varighet) via en vene i armen.

Bildeopptak

SPECT bildeopptak bør finne sted mellom tre og seks timer etter injeksjon. Bilder skal tas med gammakamera utstyrt med en kollimator med høy oppløsning og kalibrert til 159 keV fototopp med ± 10 % energivindu. Vinkelsampling skal helst ikke være mindre enn 120 opptak over 360 grader. For høy-oppløsningskollimatorer skal rotasjonsradius være konsistent og satt så liten som mulig (vanligvis 11-15 cm). Eksperimentelle studier med hjernefantom antyder at for de systemer som er i bruk i dag, oppnås optimale bilder når matrisestørrelse og zoomfaktor er valgt slik at det oppnås en pikselstørrelse på 3,5 – 4,5 mm. Et minimum av 500 k tellinger bør samles for å få optimale bilder. Normale bilder er karakterisert ved to symmetriske månesigdformede områder med lik intensitet. Avvikende bilder er enten asymmetriske eller symmetriske med ulik intensitet og/eller uten månesigdfasong.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestofene listet opp i pkt. 6.1
- Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Ved overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administrasjonen av legemidlet seponeres omgående, og intravenøs behandling startes om nødvendig. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og ventilator, være tilgjengelige umiddelbart.

Individuell nytte/risikovurdering

For hver pasient må strålingseksposering vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten.

Radioaktiviteten som administreres må i hvert tilfelle være slik at stråledosen blir så lav som mulig samtidig som den dekker behovet for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon / nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av manglende data, anbefales ikke ioflupan (¹²³I) i tilfeller av moderat til alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Det skal gjøres en nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko hos disse pasientene, siden strålingseksposeringen kan være høyere.

Klargjøring av pasienten

Pasienten må være velhydrert før undersøkelsen starter og anmodes om å tømme urinblæren så ofte som mulig de første timene etter undersøkelsen for å redusere strålingen.

Spesielle advarsler

Dette legemidlet inneholder 31,6 g/l (4 % volum) alkohol (etanol), opptil 158 mg i hver dose. Dette tilsvarer mindre enn 4 ml øl eller 1,6 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Miljøverntiltak finnes under pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført på mennesker.

Ioflupan bindes til transportproteiner for dopamin. Virkestoffene som bindes med høy affinitet til dopamintransportører kan derfor interferere med ioflupan- (¹²³I) diagnosen. Disse inkluderer amfetamin, benzatropin, bupropion, kokain, mazindol, metylfenidat, fentermin og sertralinn.

Virkestoffene som i kliniske studier har vist seg ikke å interferere med bildeopptak med ioflupan (¹²³I) inkluderer amantadin, triheksyfenidyl, budipin, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol og selegilin. Dopaminagonister og antagonister som virker på de postsynaptiske dopaminreseptorene forventes ikke å interferere med bildeopptak med ioflupan (¹²³I) og kan derfor fortsettes hvis ønskelig. Legemidler som i dyrestudier har vist seg ikke å interferere med bildeopptak med ioflupan (¹²³I) inkluderer pergolid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det er viktig å fastslå om hvorvidt en kvinne er gravid, når radiofarmaka skal gis til en fertil kvinne. Alle kvinner som ikke har fått menstruasjon til riktig tid må antas å være gravide med mindre noe annet er påvist. Derksom det er tvil om en mulig graviditet, er det viktig at strålingseksposeringen er så lav som mulig for en tilfredsstillende bildebehandling. Alternativena teknikker som ikke bruker ioniserende stråling bør vurderes.

Graviditet

Studier om reproduksjonstoksisitet hos dyr har ikke vært gjort med dette legemidlet. Nukleærmedisinske undersøkelser av gravide kvinner medfører stråledoser til fosteret. Administrasjon av 185 MBq ioflupan (¹²³I) fører til en absorbert dose i uterus på 2,6 mGy. Ioflupane (¹²³I) ROTOP er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om ioflupan (¹²³I) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Før det gis radiofarmaka til en mor som ammer, må det vurderes om det er mulig å utsette administrasjonen av radionuklid til etter at moren har sluttet å amme, og hvilket radionuklid som er best egnet med hensyn til utskillelse av radioaktivitet i morsmelk. Hvis administrasjon anses nødvendig, bør amming avbrytes i 3 dager og erstattes av morsmelkerstatning. I denne perioden bør brystet regelmessig tømmes for morsmelk og melken kastes.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er blitt utført. Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ioflupane (¹²³I) ROTOP har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er kjent for ioflupan (¹²³I):

Svært vanlige	(≥1/10)
Vanlige	(≥1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige	(≥1/1000 til < 1/100)
Sjeldne	(≥1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne	(< 1/10 000)
Ikke kjent	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklassesystem	Bivirkning Foretrukket terminologi	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Ikke kjent

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt appetitt	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine <p>Svimmelhet, formikasjon (parestesi), dysgeusi</p>	Vanlige <p>Mindre vanlige</p>
Sykdommer i øre og labyrint	Svimmelhet	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, tørr munn	Mindre vanlige
	Oppkast	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Erytem, kløe, utslett, urtikaria, økt svettesekresjon	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet (intense smerter eller brennende følelse etter administrasjon i små vener)	Mindre vanlige
	Varmefølelse	Ikke kjent

Eksposering for ioniserende stråling er knyttet til kreftinduksjon og potensiell utvikling av fødselsdefekter. Ettersom den effektive dosen er 4,63 mSv, når den maksimalt anbefalte aktiviteten på 185 MBq administreres, forventes disse bivirkningene å oppstå med lav sannsynlighet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle av en strålingsoverdose, anbefales hyppig vannlating og avføring som hjelp for å redusere stråledosen til pasienten. Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminering fra radioaktiviteten utskilt av pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til diagnostisk bruk, sentral-nervesystemet, ATC-kode: V09AB03

På grunn av de lave dosene ioflupan som injiseres, er det ikke forventet noen farmakologiske effekter av Ioflupane (¹²³I) ROTOP ved anbefalt dose.

Virkningsmekanisme

Ioflupan er en kokainanalog. Studier hos dyr har vist at ioflupan bindes med høy affinitet til den presynaptiske dopamintransportøren slik at radiomerket ioflupan (¹²³I) kan brukes som en surrogatmarkør for å undersøke integriteten av de dopaminerge nigrostriatale nevronene. Ioflupan bindes også til serotonintransportør på 5-HT-nevroner, men med en lavere (omtrent 10 ganger) bindingsaffinitet.

Erfaring fra andre typer tremor enn essensiell tremor mangler.

Klinisk effekt
Kliniske studier hos pasienter med demens med Lewylegemer.

I en klinisk studie med evaluering av 288 personer med demens med Lewylegemer (DLB) (144 personer), Alzheimers sykdom (124 personer), vaskulær demens (9 personer) og andre (11 personer), ble resultatene

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ioflupane (¹²³I) ROTOP 74 MBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder ioflupan (¹²³I) 74 MBq ved referansetidspunkt (0,07 til 0,13 mikrog/ml ioflupan).

Hvert 2,5 ml endosehetteglass inneholder 185 MBq ioflupan (¹²³I) (spesifikt aktivitetsområde 2,5 til 4,5 x 10¹⁴ Bq/mmol) ved referansetidspunktet.

Hvert 5 ml endosehetteglass inneholder 370 Mbq ioflupan (¹²³I) (spesifikt aktivitetsområde 2,5 til 4,5 x 10¹⁴ Bq/mmol) ved referansetidspunktet.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 31,6 g/l etanol. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Ioflupane (¹²³I) ROTOP er indisert til bestemmelse av tap av funksjonelle dopaminerge nevronterminaler i striatum:

- Hos voksne pasienter med klinisk usikker parkinsonisme, for eksempel de med tidlige symptomer, for å hjelpe til å skille essensiell tremor fra parkinsonisme relatert til idiopatisk Parkinsons sykdom, multisystem atrofi og progressiv supranukleær parese. Ioflupane (¹²³I) ROTOP kan ikke skille mellom Parkinsons sykdom, multisystem atrofi og progressiv supranukleær parese.
- Hos voksne pasienter for å bidra til å differensiere sannsynlig demens med Lewylegemer fra Alzheimers sykdom. Ioflupane (¹²³I) ROTOP kan ikke skille mellom demens med Lewylegemer og demens ved Parkinsons sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ioflupane (¹²³I) ROTOP skal kun brukes hos voksne pasienter som er henvist av en lege med erfaring innenfor behandling av bevegelsessykdommer og/eller demens. Ioflupane (¹²³I) ROTOP skal kun administreres av kvalifisert helsepersonell med godkjenning fra myndighetene til bruk og håndtering av radionuklider i dedikerte kliniske omgivelser.

Dosering

Klinisk effekt er vist i området 111 til 185 MBq. 185 MBq skal ikke overskrides, og preparatet skal ikke brukes når aktiviteten er under 110 MBq.

Pasienter må gjennomgå egnet blokkerende behandling av skjoldbruskkjertelen før injeksjon for å minimalisere dens opptak av radioaktivt jod, for eksempel via oral administrering av omtrent 120 mg kaliumjodid 1 til 4 timer før injeksjonen av Ioflupane (¹²³I) ROTOP.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier hos pasienter med signifikant nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

av en uavhengig, blindet visuell vurdering av ioflupan (¹²³I)-bilder sammenlignet med klinisk diagnose fastslått av leger med erfaring innen behandling og diagnostisering av demens. Klinisk gruppering i respektive demensgrupper var basert på en standardisert og omfattende klinisk og nevropsykiatrisk vurdering. Verdiene for ioflupan (¹²³I) sensitivitet til å skille sannsynlig DLB fra pasienter med annen type demens enn DLB, varierte fra 75,0 % til 80,2 % og spesifisitet fra 88,6 % til 91,4 %. Positiv prediktiv verdi varierte fra 78,9 % til 84,4 % og negativ prediktiv verdi fra 86,1 % til 88,7 %. Analyser hvor både mulige og sannsynlige DLBpasienter ble sammenlignet med pasienter med annen type demens enn DLB, viste verdier for ioflupan (¹²³I) sensitivitet som varierte fra 75,0 % til 80,2 % og spesifisitet fra 81,3 % til 83,9 % når mulige DLB-pasienter ble inkludert som pasienter med annen type demens enn DLB. Sensitiviteten varierte fra 60,6 % til 63,4 % og spesifisiteten fra 88,6 % til 91,4 % når mulige DLB-pasienter ble inkludert som DLB-pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Ioflupan (¹²³I) elimineres raskt fra blodet etter intravenøs injeksjon; kun 5 % av den administrerte radioaktiviteten er igjen i blodet 5 minutter etter injeksjon.

Opptak i organer

Opptak i hjerne er raskt, og når omtrent 7 % av injisert radioaktivitet 10 minutter etter injeksjon og avtar til 3 % etter 5 timer. Omtrent 30 % av hele hjerneaktiviteten skyldes opptak i striata.

Eliminasjon

48 timer etter injeksjon er omtrent 60 % av den injiserte radioaktiviteten utskilt i urin, mens fekal ekskresjon er beregnet til omtrent 14 %.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke karakterisert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for ioflupan indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose og gjentatt dosering og gentoksisitet.

Studier om reproduksjonsstoksisitet og for å vurdere det karsinogene potensialet til ioflupan er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Eddiksyre (til justering av pH)
Natriumacetat (til justering av pH)
Etanol, vannfri
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Studier har vist at legemidlet er forlikelig med vann til injeksjonsvæsker og saltvann.

6.3 Holdbarhet

2,5 ml hetteglass: 7 timer fra referansetidspunkt for aktivitet angitt på etiketten.

5 ml hetteglass: 20 timer fra referansetidspunkt for aktivitet angitt på etiketten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Radiofarmaka skal oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml eller 5 ml oppløsning i fargeløst hetteglass av glass (type I, Ph. Eur.) med nominell kapasitet 10 ml, lukket med en gummipropp av butyl og metallforsegling. Pakningsstørrelse: 1 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmaka bør kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i egnede kliniske omgivelser. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og destruksjon av disse er underlagt forskrifter og/eller relevante godkjenninger fra kompetente offentlige organer.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som ivaretar både strålingsikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Egnede aseptiske forholdsregler skal tas.

Dersom preparatets integritet skades på noe tidspunkt av klargjøringen, skal legemidlet ikke brukes.

Administreringen skal utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og strålingseksposering for operatøren. Adekvat skjerming er obligatorisk.

Bruk av radiofarmaka utsetter andre personer for fare fra ekstern stråling eller kontaminering fra urinsøl, oppkast etc. Det må derfor treffes tiltak for strålevern i samsvar med nasjonale forskrifter.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ROTOP Radiopharmacy GmbH

Bautzner Landstraße 400

01328 Dresden

Tyskland

tlf: +49 (0)351 26 31 02 10

faks: +49 (0)351 26 31 03 13

e-post: service@rotop-pharmaka.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13593

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

14.10.2021

11. DOSIMETRI

Jod-123 har en fysisk halveringstid på 13,2 timer. Det nedbrytes ved emisjon av gammastråling med en overveiende energi på 159 keV og rontgenstråling på 27 keV.

Den biokinetiske modellen for ioflupan (¹²³I) fremmet av ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, 2015), anslår innledende opptak av 31 % av administrert aktivitet i lever, 11 % i lungene og 4 % i hjernen. Resterende aktivitet anslås distribuert likt i gjenværende organer og vev. For alle organer og vev antas det at 80 % blir utskilt med en biologisk halveringstid på 58 timer og 20 % med en halveringstid på 1,6 timer. Det antas videre at 60 % av injisert aktivitet skilles ut i urinen og 40 % skilles ut i fordøyelseskanalen for alle organer og vev. Aktiviteten i leveren skilles ut ifølge Publication 53 gallbladder model (ICRP, 1987) der 30 % elimineres via galleblæren og det gjenværende passerer direkte ut i tynntarmen.

Den beregnede absorberte stråledosen til en gjennomsnittlig voksen pasient (70 kg) fra intravenøs injeksjon av ioflupan (¹²³I) er angitt nedenfor. Verdiene er beregnet under forutsetning av blæretømming ved intervaller på 4,8 timer og egnet tyreoidblokkering (Jod-123 er en kjent Auger elektronemitter).

Etter dosering skal det oppmuntres til hyppig blæretømming for å minimalisere strålingseksposeringen.

Organ	Absorbert strålingsdose mikroGy / MBq
Binyrer	17,0
Beinoverflater	15,0
Hjerne	16,0
Bryst	7,3
Galleblærevegg	44,0
Mage-tarmkanalen	
Magesekksveggen	12,0
Tynntarmsveggen	26,0
Tykkarmsveggen	59,0
(Øvre tykktarmsvegg)	57,0
(Nedre tykktarmsvegg)	62,0
Hjertevegg	32,0
Nyrer	13,0
Lever	85,0
Lunger	42,0
Muskler	8,9
Spiserør	9,4
Eggstokker	18,0
Bukspyttkjertel	17,0
Rød benmarg	9,3
Spyttkjertler	41,0
Hud	5,2
Milt	26,0
Testikler	6,3
Tymus	9,4
Skjoldbruskkjertel	6,7
Urinblærevegg	35,0
Livmor	14,0
Resterende organer	10,0
Effektiv dose	25,0 mikroSv/MBq

Ref.: Publication 128 of the Annals of ICRP (Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, 2015)

Den effektive dosen (E) etter administrasjon av 185 MBq Ioflupane (¹²³I) ROTOP er 4,63 mSv (per 70 kg individ). Dataene ovenfor er gyldige ved normal farmakokinetikk. Ved redusert nyre- eller leverfunksjon, kan den effektive dosen og stråledosen til organer være forhøyet.

For en administrert aktivitet på 185 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganet (hjernen) på 3 mGy. De typiske strålingsdosene til de kritiske organene: lever og tykktarmsvegg er på henholdsvis 16 mGy og 11 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Se pkt. 6.6.