

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

(131I) IODOMETHYL NORCHOLESTEROL CIS bio international 7,5 - 15 MBq/ml
injekční roztok
(NORCHOL-131)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 7,5 - 15 MBq jodmethylnorcholesterolu-(131I) k datu a hodině kalibrace, což odpovídá 0,9 – 1,2 mg/ml.

Aktivita lahvičky se pohybuje od 37 do 74 MBq k datu a hodině kalibrace.

Jód-131 se vyrábí štěpením uranu-235 nebo ozařováním stabilního teluru neutrony v jaderném reaktoru. Jód-131 má poločas 8,02 dne a přeměňuje se za emise záření gama s energií 365 keV (81,7 %), 637 keV (7,2 %) a 284 keV (6,1 %) a záření beta s E_{\max} 606 keV na stabilní xenon-131.

Pomocné látky se známým účinkem

Etanol (80 mg/ml), benzylalkohol (9,4 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až slabě zakalený, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok s pH 3,5 až 8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Přípravek je indikován u dospělých a dětí starších 1 měsíce pro:

1. Lokalizaci hyperfunkční tkáně nadledvin

Obecně se před provedením scintigrafie provádí zhodnocení morfologie nadledvin (umístění, velikost) pomocí CT a ultrazvuku. Porucha funkce nadledvin (hyperkortisolismus, hyperaldosteronismus či hyperandrogenismus) je diagnostikována na základě stanovení hladiny příslušných hormonů.

Scintigrafie umožňuje lokalizovat hyperfunkční tkáň (difúzní hyperplazie či adenom).

2. Charakterizaci bilaterálních lézí nadledvin, u pacientů s karcinomem jiného původu, kde scintigrafie PET pomocí fludeoxyglukózy (^{18}F) není dostupná či její výsledek není jednoznačný.

3. Lokalizace reziduální funkční tkáně při hyperkortisolismu, po provedení adrenalectomie, nebo pro detekci ektopické endokrinně aktivní tkáně.

4. Vyšetřování a follow-up incidentalomů nadledvin, kde scintigrafie PET pomocí fludeoxyglukózy (^{18}F) není dostupná či její výsledek není jednoznačný.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek má být podáván pouze patřičně kvalifikovaným zdravotnickým personálem na pracovištích nukleární medicíny.

Dávkování

Dospělí a starší pacienti

Doporučená aktivita jodmethylnorcholesterolu-(131I) je 20 – 40 MBq, v závislosti na hmotnosti pacienta a použitém zobrazovacím zařízení. U starších osob není třeba dávkování upravovat.

Pediatrická populace

Obecně se podání dětem nedoporučuje. Nicméně pokud je podání považováno za nezbytné, je třeba použití u dětí a dospívajících pečlivě zvážit na základě klinických potřeb a posouzení poměru mezi rizikem a přínosem u této skupiny pacientů.

Na základě hodnot efektivní dávky pro dospělé a děti (viz bod 11), požadavku nízké dávky (< 100 mSv) a zároveň při nutnosti dostatečně vysoké aplikované aktivity pro dosažení kvalitního zobrazení je možné pro zvýšení citlivosti zobrazení prodloužit dobu akvizice a provádět tomografické zobrazení. Doporučené aktivity pro aplikaci jodmethylnorcholesterolu-(131I) podle věku pacienta jsou následující:

	Dospělý	věk 10 – 15 let	věk 5 – 10 let	věk 1 - 5 let	věk 1 měsíc – 1 rok
Aplikovaná aktivita (MBq)	40	30	20	10	5
Efektivní dávka (mSv/MBq)	1,8	2,9	4,4	9,8	18
Efektivní dávka (mSv)	72	87	88	96	90

Způsob podání

Jodmethylnorcholesterol-(131I) je určen výhradně pro intravenózní podání.

Pokyny k přípravě pacienta – viz bod 4.4.

Aplikace má být provedena pomalou intravenózní injekcí trvající minimálně 30 sekund, aby bylo minimalizováno riziko nežádoucích účinků. Zvláštní pozornost má být věnována zamezení paravazální aplikace.

Akvizice snímků:

Provádějí se statické snímky oblasti nadledvin.

1. Scintigrafie za výchozích podmínek:
Provádějí se 1–2 planární zobrazení mezi čtvrtým (D+4) a sedmým (D+7) dnem po aplikaci (D0). Pro získání vyššího kontrastu může být provedeno pozdní zobrazení mezi desátým (D+10) a patnáctým dnem (D+15). Po provedení planárních snímků může následovat zobrazení tomografické, pro oblast nadledvin.
2. Scintigrafie se supresí pomocí dexamethasonu:
Provádějí se časná zobrazení, druhý (D+2) a čtvrtý (D+4) den po aplikaci. Později může docházet k normální akumulaci, přestože suprese sekrece kortisolu pomocí dexamethasonu je i nadále efektivní.
Pro zvýšení kvality zobrazení díky snížení pozadí v játrech a střevech může být provedeno další zobrazení mezi pátým (D+5) a sedmým (D+7) dnem po aplikaci.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před podáním – viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství - viz bod 4.6.
- Kojení - viz bod 4.6.
- Nedonošené děti a novorozenci – viz bod 4.4 Zvláštní upozornění.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe

Pokud nastane hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, musí být podávání léčivého přípravku ihned přerušeno a, pokud je to nutné, je potřeba zahájit intravenózní léčbu tohoto stavu. K poskytnutí okamžité účinné pomoci musí být bezprostředně dostupné nezbytné léčivé přípravky a vybavení, jako jsou endotracheální intubace a umělá plicní ventilace.

Individuální posouzení přínosů a rizik

Vystavení pacienta ionizujícímu záření musí být vždy odůvodněné přínosem vyšetření. Aplikovaná aktivita musí být vždy co nejnižší, která ještě poskytne požadované diagnostické informace.

Pediatrická populace

Informace k použití v pediatrické populaci jsou uvedeny v bodě 4.2.

Indikace léčby je nutné pečlivě zvažovat vzhledem k tomu, že efektivní dávka / MBq je u dětí vyšší než u dospělých (viz bod 11).

Příprava pacientů

Scintigrafie může být provedena buď za výchozích podmínek (bez suprese dexamethasonem), nebo při supresi kortizolu dexamethasonem.

Suprese kortizolu se provádí perorálním podáním 2 mg dexamethasonu denně (4 perorální dávky po 0,5 mg, včetně dávky před spaním), se zahájením 2 dny před aplikací radiofarmaka, a pokračuje až do provedení akvizice (nejméně do čtvrtého dne po aplikaci /D+4/).

Má být zamezeno akumulaci uvolněného jódu z jodované sloučeniny ve štítné žláze.

Inhibice akumulace se provádí pomocí jodidu sodného nebo Lugolova roztoku v dávkování odpovídajícím 100 mg jódu /den. Podání musí být zahájeno den před aplikací radiofarmaka a pokračuje se v ní nejméně dalších 7 dní.

Přítomnost konjugátů radiofarmaka nebo jeho metabolitů ve střevě (následující po hepatální akumulaci a biliární sekreci) může snížit kvalitu zobrazení např. zvýšením aktivity ve střevech. Z tohoto důvodu se doporučuje podání laxativa bisakodyl jako přípravku volby, neboť mění motilitu střeva bez vlivu na enterohepatální cyklus radiofarmaka. Dávkování bisakodylu je 5 – 10 mg / den. Podání se zahajuje 2 dny před první akvizicí a pokračuje po dobu provádění dalších zobrazení.

Pacient by měl být před začátkem vyšetření dobře hydratován a během prvních hodin po vyšetření by měl co nejčastěji močit, aby se snížila radiační zátěž.

Opatření po aplikaci přípravku

Po aplikaci přípravku má být na dobu 24 hodin omezen bezprostřední kontakt s dětmi a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje 80 mg alkoholu (etanolu) / ml roztoku. Množství alkoholu v 1 ml přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína.

Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádná pozorovatelný účinek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 9,4 mg benzylalkoholu / ml roztoku. Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.

Intravenózní aplikace benzylalkoholu jsou spojovány s vážnými nežádoucími účinky a smrtí novorozenců („gasping syndrome“). Minimální množství benzylalkoholu pro vznik toxických reakcí není známo (viz bod 4.3).

Opatření ve vztahu nebezpečí pro životní prostředí, viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obecně je uptake jodmethylnorcholesterolu-(131I) výrazně ovlivněn souběžnou medikací, která má farmakologický účinek na kůru nadledvin. Proto je nezbytné nejméně 48 hodin před aplikací radiofarmaka přerušit léčbu těmi léčivými přípravky, které ovlivňují funkci na ose hypotalamus – hypofýza – nadledviny (např. glukokortikoidy, inhibitory biosyntézy kortikoidů jako je mitotan, metyrapon, aminoglutethimid) nebo systém renin – angiotensin – aldosteron (např. spironolakton, většina diuretik působících v kůře nadledvin, blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory, a perorální kontraceptiva obsahující estrogen).

V některých klinických souvislostech může být nicméně nutné provádět supresi ACTH pomocí dexamethasonu.

Léčivé přípravky na snižování hladiny cholesterolu mohou způsobit zvýšený uptake, což je nutné brát v úvahu při hodnocení vyšetření.

Je-li indikací k vyšetření případný adenom produkující aldosteron, podávání spironolaktonu má být přerušeno nejméně 6 týdnů před vyšetřením.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pokud je radiofarmakum zamýšleno podávat ženám ve fertilním věku, je nutno vždy vyloučit nebo potvrdit těhotenství. Každá žena, které vynechá menstruace, má být považována za těhotnou, dokud není těhotenství vyloučeno. Pokud existují pochybnosti o možném těhotenství, je zapotřebí zvážit všechny možnosti léčby, které neobsahují použití radiace (existují-li takové).

Těhotenství

Diagnostické dávky jodmethylnorcholesterolu-(131I) jsou během těhotenství kontraindikovány vzhledem k radiační zátěži plodu (viz bod 4.3).

Kojení

Podání jodmethylnorcholesterolu-(131I) je během kojení kontraindikováno, vzhledem k vylučování radiofarmaka do mateřského mléka (viz bod 4.3). Je-li aplikace shledána nezbytnou, kojení je nutné ukončit

Po dobu 24 hodin je nutné vyloučit blízký kontakt s kojenci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie ke zjišťování účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence je definována na základě následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/100\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Následující výčet sumarizuje pozorované typy reakcí a účinků dle systému orgánových tříd.

<i>Orgánový systém</i>	<i>Nežádoucí účinek</i>	<i>Četnost</i>
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
Cévní poruchy	Oběhové selhání Hypotenze Hypertenze Návaly horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kopřivka Kožní reakce	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolesti zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Hrudní dyskomfort	

Intravenózní aplikace jodmethylnorcholesterolu-(131I) může způsobit nežádoucí účinky anafylaktického typu. Jejich symptomatologie je totožná jako v případech hypersenzitivních reakcí, bez předcházející senzibilizace. Příznaky anafylaktických reakcí jsou obecně mírné (vyrážka a pocity tepla, kopřivka, nauzea, pokles tlaku), ale mohou být pozorovány i příznaky závažnější (bronchokonstrikce nebo kolaps). Anafylaktické reakce obvykle nastupují ihned po aplikaci, nicméně i nástup pozdější (15 minut po intravenózní injekci) nelze zcela vyloučit. Dostupné k okamžitému podání musejí být antihistaminika, kortikoidy a případně adrenalin.

Po aplikaci jodmethylnorcholesterolu-(131I) byly hlášeny obtíže zahrnující arteriální hypertenzi, bolesti zad a hrudní dyskomfort.

Musí být zamezeno paravazální aplikaci, která by vedla k reakcím v místě aplikace.

Vystavení účinkům ionizujícího záření je vždy spojeno s rizikem vzniku nádorových procesů a s možným vznikem dědičných poškození. Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 40 MBq je efektivní dávka 72 mSv, je výskyt těchto nežádoucích příhod málo pravděpodobný.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování jodmethylnorcholesterolu-(131I) je možné snížit absorbovanou dávku zvýšením eliminace radionuklidu z organismu podporou diurézy s častým močením a stimulací průchodu gastrointestinálním traktem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná diagnostická radiofarmaka, sloučeniny jodu-(131I).
ATC kód: V09XA01

Mechanismus účinku:

jodmethylnorcholesterolu-(131I) je analog cholesterolu se stejným chováním v organismu včetně aktivní akumulace v nadledvinách, nevstupuje však biosyntézy hormonů.

V rámci použitého množství a aktivity jodmethylnorcholesterolu-(131I) k diagnostickým účelům nebyl pozorován žádný farmakodynamický účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce a akumulace v orgánech

V nadledvinách se akumuluje méně než 1 % aplikované aktivity jodmethylnorcholesterolu-(131I). Maximální akumulace se dosahuje během prvních 48 hodin po aplikaci. Část frakce akumulované v nadledvinách podléhá jednomu či více enterohepatálním oběhům.

Eliminace, poločas

Eliminace z organismu probíhá močí a stolicí (během 9 dnů je těmito cestami odstraněna asi 1/3 podané dávky).

Po 9 dnech je stále asi 1/3 dávky zadržována v těle, převážně difuzně distribuována, ale cca 2 % se nacházejí v játrech. I nadále dochází k určité akumulaci ve štítné žláze, bez ohledu na odpovídající blokádu štítné žlázy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie na myších prokázaly, že po jednorázové intraperitoneální aplikaci 1000 mg/kg jodmethylnorcholesterolu-(131I) nenastalo žádné úmrtí.

Studie subakutní toxicity, mutagenity a dlouhodobé karcinogenity nebyly prováděny. Tento léčivý přípravek není určen k opakovanému či dlouhodobému podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol, polysorbát 80, benzylalkohol, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, proto se tento přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku je 14 dní od data výroby.

Po odebrání první dávky radiofarmaka uchovávejte v chladničce (2-8°C) a spotřebujte do 8 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v mrazničce při teplotě $\leq 18^{\circ}\text{C}$.

Léčivý přípravek je dodáván zmrazený v termobalení se suchým ledem. Po převzetí musí být uchováván zmrazený při teplotě $\leq 18^{\circ}\text{C}$. Je-li přípravek po příjmu rozmražen, opětovné zmrazení se neprovádí a přípravek se nesmí použít.

Podmínky pro uchování po odebrání první dávky - viz bod 6.3.

Uchování radiofarmak je možné za podmínek stanovených pro radioaktivní látky příslušnými předpisy.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá lahvička 15 ml (Type I. Ph. Eur.) z taženého skla, uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovou objímkou.

Balení: 1 vícedávková lahvička obsahující 37 – 74 MBq k datu kalibrace.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všeobecná upozornění

Radiofarmaka mohou být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených zdravotnických zařízeních. Způsob jejich příjmu, uchování, používání, manipulace a likvidace je dán předpisy a/nebo příslušnými povoleními místních kompetentních úřadů.

Radiofarmaka by měla být připravována způsobem, který vyhovuje požadavkům na radiální bezpečnost a farmaceutickou kvalitu. Musí být dodržována příslušná aseptická opatření.

V případě, že je jakkoliv narušena celistvost lahvičky radiofarmaka, léčivý přípravek nesmí být použit.

Podání musí probíhat tak, aby bylo minimalizováno riziko kontaminace a ozáření personálu. Povinné je odpovídající stínění.

Před použitím má být zkontrolováno balení, pH, množství aktivity a gama spektrum. Radiochemická čistota je alespoň 85 %. Množství jodu-(131I) ve formě jodidu není vyšší než 5 %.

Lahvička musí být ponechána uvnitř oloveného stínění.

Lahvička nesmí být otevírána.

Po dezinfekci zátky je možné obsah lahvičky odebrat pomocí jednorázové stříkačky s vhodným stíněním s jednorázovou sterilní injekční jehlou.

Podání radiofarmak představuje riziko pro jiné osoby z vnějšího ozáření nebo kontaminací ze zbytků moči, zvratků apod. Radiační ochrana musí být v souladu s národními předpisy o ochraně zdraví před ionizujícím zářením.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Specifické pro danou zemi

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Specifické pro danou zemi

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Specifické pro danou zemi

10. DATUM REVIZE TEXTU

01 / 2024

11. DOZIMETRIE

V následující tabulce jsou uvedeny absorbované dávky podle ICRP 80 (International Commission on Radiological Protection).

Orgán	<i>Absorbovaná dávka na jednotku aplikované aktivity (mGy/MBq)</i>				
	dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	3.5	5.3	7.7	11	16
Močový měchýř	0.38	0.47	0.74	1.2	2.2
Povrch kostí	0.40	0.50	0.78	1.2	2.4
Mozek	0.32	0.41	0.68	1.1	2.1
Prsní žlázy	0.31	0.39	0.63	1.0	2.0
Žlučník	0.47	0.58	0.91	1.4	2.5
GIT					
žaludek	0.39	0.48	0.77	1.2	2.3
tenké střevo	0.40	0.51	0.81	1.3	2.5
tlusté střevo	0.40	0.49	0.79	1.3	2.4
tlusté střevo (horní část)	0.40	0.50	0.80	1.3	2.4)
tlusté střevo (dolní část)	0.39	0.47	0.77	1.2	2.3)
Srdce	0.39	0.50	0.81	1.3	2.4
Ledviny	0.39	0.50	0.78	1.3	2.4
Játra	1.1	1.5	2.3	3.4	6.5
Plíce	0.36	0.47	0.74	1.2	2.3
Svaly	0.35	0.44	0.71	1.1	2.2
Jícen	0.36	0.47	0.75	1.2	2.4
Vaječníky	0.40	0.50	0.80	1.3	2.4
Slinivka břišní	0.43	0.55	0.87	1.4	2.6
Červená kostní dřeň	0.37	0.46	0.72	1.1	2.2
Pokožka	0.29	0.37	0.60	0.99	1.9
Slezina	0.37	0.48	0.76	1.2	2.3
Varlata	0.33	0.42	0.67	1.1	2.1

Brzlík	0.36	0.47	0.75	1.2	2.4
Štítná žláza	29	47	73	170	320
Děloha	0.40	0.50	0.81	1.3	2.4
Ostatní tkáň	0.35	0.44	0.72	1.2	2.2
Efektivní dávka (mSv/MBq)	1.8	2.9	4.4	9.6	18

Efektivní dávka po podání (maximální doporučené) aktivity 40 MBq je pro dospělého pacienta o hmotnosti 60 kg asi 72 mSv.

Při podání aktivity 40 MBq je typická dávka pro cílový orgán (nadledviny) 140 mGy a typické dávky pro kritické orgány (játra a štítná žláza) jsou 44 a 1160 mGy.