

stralingsdosis zo klein mogelijk te maken. Men dient er in dat geval zorg voor te dragen dat besmetting met de door de patiënt afgescheiden radioactiviteit wordt vermeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostisch radiofarmacon voor het centraal zenuwstelsel, ATC-code: V09AB03.

Aangezien de hoeveelheden joflupaan die worden geïnjecteerd klein zijn worden geen farmacologische effecten verwacht na intraveneuze toediening van de aanbevolen dosering Joflupaan (¹²³I) ROTOP.

Werkingsmechanisme

Joflupaan is een cocaïne-analoog. Studies in dieren laten zien dat joflupaan met een hoge affiniteit bindt aan de presynaptische dopamine transporter en derhalve kan joflupaan (¹²³I) toegepast worden als een surrogaat marker om de integriteit te bestuderen van de dopaminerge nigrostriatale neuronen. Joflupaan bindt ook aan de serotonine transporter op 5-HT-neuronen maar met een lagere (ongeveer 10-voudige) bindingsaffiniteit.

Er is geen ervaring met andere types tremor dan de essentiële tremor.

Klinische werkzaamheid

Klinische onderzoeken bij patiënten met dementie met lewylichaampjes

In een centrale klinische trial inclusief evaluatie van 288 proefpersonen met dementie met lewylichaampjes (DLB) (144 proefpersonen), ziekte van Alzheimer (124 proefpersonen), vasculaire dementie (9 proefpersonen) of andere (11 proefpersonen), werden de resultaten van een onafhankelijke, geblindeerde visuele beoordeling van de joflupaan (¹²³I) beelden vergeleken met de klinische diagnose als bepaald door artsen met ervaring in het behandelen en stellen van diagnoses van dementie. Klinisch categoriseren in de respectievelijke dementiegroep was gebaseerd op een gestandaardiseerde en uitgebreide klinische en neuropsychiatrische evaluatie. De waarden voor de gevoeligheid van joflupaan (¹²³I) bij het onderscheiden van waarschijnlijke DLB van niet-DLB varieerde van 75,0% tot 80,2% en specificiteit van 88,6% tot 91,4%. De positieve voorspelbare waarde varieerde van 78,9% tot 84,4% en de negatieve voorspelbare waarde van 86,1% tot 88,7%. Analyses waarin zowel mogelijke als waarschijnlijke DLB-patiënten werden vergeleken met niet-DLB-dementiepatiënten toonden waarden voor de gevoeligheid van joflupaan (¹²³I) variërend van 75,0% tot 80,2% en specificiteit van 81,3% tot 83,9% wanneer de mogelijke DLB-patiënten werden opgenomen als niet-DLB-patiënten. De gevoeligheid varieerde van 60,6% tot 63,4% en de specificiteit van 88,6% tot 91,4% wanneer de mogelijk DLB-patiënten werden opgenomen als DLB patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie wordt Joflupaan (¹²³I) snel uit het bloed geklaard; 5 minuten na injectie is slechts 5% van de toegediende activiteit aanwezig in de totale hoeveelheid bloed.

Orgaanopname

Opname in hersenweefsel is snel, oplopend tot 7% van de geïnjecteerde activiteit na 10 minuten en afnemend tot 3% na 5 uur. Ongeveer 30% van de totale activiteit van het hersenweefsel kan worden toegeschreven aan striatale opname.

Eliminatie

Na 48 uur is ongeveer 60% van de geïnjecteerde radioactiviteit via de urine uitgescheiden; waarbij de fecale excretie is berekend op ongeveer 14%.

Nier- of leverfunctiestoornis

De kenmerken van de farmacokinetiek bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis zijn niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over joflupaan duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, enkelvoudige en herhaalde dosistoxiciteit en genotoxiciteit.

Er zijn geen studies verricht naar reproductietoxiciteit en het carcinogene potentieel van joflupaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur (voor instelling van de pH)
Natriumacetaat (voor instelling van de pH)
Ethanol, watervrij
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onderzoeken hebben aangetoond dat het product verenigbaar is met water voor injecties en fysiologische zoutoplossing.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon van 2,5 ml: Tot 7 uur na het referentietijdstip zoals aangegeven op het etiket.

Injectieflacon van 5 ml: Tot 20 uur na het referentietijdstip zoals aangegeven op het etiket.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met de nationale regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml of 5 ml oplossing in een injectieflacon van kleurloze glazen (type I glas, Ph. Eur.); een injectieflacon met een nominale capaciteit van 10 ml, afgesloten met een butylrubberen stop en verzegeld met een metalen cap. Verpakkingsgrootte 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca dienen alleen te worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in daarvoor aangewezen klinische settings. Op inontvangstname, bewaring, gebruik, overdracht en afvoer van radiofarmaca zijn de regelgeving en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële organisatie van toepassing.

Radiofarmaceutica dienen te worden bereid op een wijze die voldoet aan zowel stralingsveiligheid als de eisen betreffende farmaceutische kwaliteit. Er dienen aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Als op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van dit product wordt aangetast, dient het niet te worden gebruikt.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op verontreiniging van het geneesmiddel en bestraling van de uitvoerders tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca brengt risico's voor andere personen met zich mee door uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Daarom moeten op basis van de nationale regelgeving beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling worden genomen.

Afvoer

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ROTOP Radiopharmacy GmbH
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden
Duitsland
Telefoon: +49 (0)351 26 31 02 10
Fax: +49 (0)351 26 31 03 13
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127177

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Dat laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.4, 6.3 en 6.5: 11 september 2021

11. DOSIMETRIE

Jodium-123 heeft een fysische halfwaardetijd van 13,2 uur. Het vervalt onder uitzending van gammastraling met als belangrijkste energie 159 keV en röntgenstralen met een energie van 27 keV.

Het biokinetische model voor joflupaan (¹²³I) dat is aangenomen door de ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, 2015) gaat uit van een initiële opname van toegediende activiteit van 31% in de lever, 11% in de longen en 4% in de hersenen. Er wordt aangenomen dat de resterende activiteit zich uniform verdeeld over de overige organen en weefsels. Er wordt voor alle organen en weefsels aangenomen dat 80% van de activiteit wordt uitgescheiden met een biologische halfwaardetijd van 58 uur en 20% met een halfwaardetijd van 1,6 uur. Verder wordt aangenomen dat voor alle organen en weefsels 60% van de geïnjecteerde activiteit in de urine en 40% van de geïnjecteerde activiteit in het maagdkanaal wordt uitgescheiden. De activiteit in de lever wordt uitgescheiden volgens het galblaasmodel van Publication 53 (ICRP, 1987), waarbij 30% via de galblaas wordt geëlimineerd en de rest direct in de dunne darm terechtkomt.

De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses voor een gemiddelde volwassen patiënt (70 kg), als gevolg van een intraveneuze injectie van joflupaan (¹²³I) is in onderstaande tabel weergegeven. De waarden zijn berekend in de veronderstelling dat de lediging van de urineblaas in intervallen van 4,8 uur plaatsvindt en de schildklier op adequate wijze wordt geblokkeerd (jodium-123 produceert Auger-elektronen). Regelmatig ledigen van de blaas dient na de toediening te worden aangemoedigd om zo de blootstelling aan straling te minimaliseren.

Orgaan	Geabsorbeerde stralingsdosis µGy/MBq
Bijnieren	17,0
Botoppervlakken	15,0
Hersenen	16,0
Borsten	7,3
Galblaaswand	44,0
Maag-darmkanaal	
Maagwand	12,0
Dunnedarmwand	26,0
Dikkedarmwand	59,0
(Wand bovenste deel dikke darm)	57,0
(Wand onderste deel dikke darm)	62,0
Hartwand	32,0
Nieren	13,0
Lever	85,0
Longen	42,0
Spier	8,9
Slok darm	9,4
Eierstokken	18,0

Pancreas	17,0
Rode beenmerg	9,3
Speekselklieren	41,0
Huid	5,2
Milt	26,0
Testikels	6,3
Thymus	9,4
Schildklier	6,7
Urineblaaswand	35,0
Baarmoeder	14,0
Overige organen	10,0

Effectieve dosis	25,0 µSv/MBq
-------------------------	---------------------

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

De effectieve dosis (E) als gevolg van de toediening van185 MBq Joflupaan (¹²³I) ROTOP-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg).
Bovenstaande data zijn valide wanneer sprake is van normaal farmacokinetisch gedrag. Wanneer de nier- of leverfunctie is verminderd kan de effectieve dosis en de stralingsdosis voor organen een hogere waarde hebben.

Voor een toegediende activiteit van 185 MBq is de gebruikelijke stralingsdosis voor het doelorgaan (hersenen) 3 mGy en de gebruikelijke stralingsdoses voor de kritieke organen, lever en colonwand, zijn respectievelijk 16 mGy en 11 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Zie rubriek 6.6.