

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sodium Iodide (¹³¹I) Capsule T
37-7400 MBq, tvrdá tobolka

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje natrii iodidum(¹³¹I) 37 - 7400 MBq k datu a hodině kalibrace.

¹³¹I má poločas 8,02 dne a přeměňuje se za emise záření gama s energií 365 keV (81 %), 637 keV (7,3 %) a 284 keV (6,0 %) a záření beta s E_{max} 606 keV na stabilní xenon(¹³¹Xe).

Pomocné látky se známým účinkem: sacharosa 23 mg; obsah sodíku: 63,5 mg
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Průhledná, bezbarvá tvrdá želatinová tobolka obsahující bílý až světle hnědý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Terapie radiojódem je indikována pro:

- Léčbu Gravesovy-Basedowovy nemoci, toxické multinodulární strumy nebo autonomních adenomů.
- Léčbu papilárního a folikulárního karcinomu štítné žlázy včetně metastáz.

Terapie jodidem (¹³¹I)-sodným je často kombinována s chirurgickým zásahem a antityroidní medikací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Aplikovaná aktivita se stanoví individuálně na základě zhodnocení klinického stavu pacienta. Terapeutický efekt nastupuje za několik měsíců.

Terapie hypertyreózy

Podaná dávka závisí na diagnóze, velikosti žlázy, vychytávání ve štítné žláze a clearance jódu ve štítné žláze. Užity mohou být následující cílové orgánové dávky:

Jednotlivé autonomní ložisko	300 – 400 Gy cílová orgánová dávka
Vícečetná nebo diseminovaná ložiska	150 – 200 Gy cílová orgánová dávka
Gravesova-Basedowova nemoc	200 Gy cílová orgánová dávka

U Gravesovy-Basedowovy nemoci, při vícečetných nebo diseminovaných ložiscích, jsou výše uvedené cílové orgánové dávky vztaženy k celkové hmotnosti štítné žlázy; při jednotlivém autonomním ložisku je cílová orgánová dávka vztažena pouze k hmotnosti adenomu.

Podávaná aktivita je obvykle v rozmezí 200-800 MBq, ale léčbu může být nezbytné opakovat.

Pacienti by měli mít před zahájením léčby radiojódem medikamentózně normalizovanou funkci štítné žlázy.

Podávaná aktivita může být spočítána podle následující rovnice:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{cílová dávka (Gy)} \times \text{cílový objem (ml)}}{\text{max. akumulace } ^{131}\text{I} \text{ (\%)} \times \text{efektivní } T \frac{1}{2} \text{ (dny)}} \times K$$

Vysvětlivky:

cílová dávka = cílová dávka absorbovaná celou štítnou žlázou nebo adenomem

cílový objem = objem celé štítné žlázy (u Gravesovy-Basedowovy nemoci, vícečetných nebo diseminovaných ložisek)

max. akumulace ¹³¹I = max. vychytávání ¹³¹I ve štítné žláze nebo v nodulech v % podané aktivity zjištěné po podání testovací dávky.

efektivní T ½ = efektivní poločas ¹³¹I ve štítné žláze

K = 24,67

Ke stanovení cílové orgánové dávky (Gy) mohou být použity i další dozimetrické postupy, včetně testu akumulace technecistanu sodného (^{99m}Tc) ve štítné žláze.

Mohou být použity i fixní dávkovací protokoly.

Ablace štítné žlázy a léčba metastáz

Při odstraňování zbytků štítné žlázy po totální nebo částečné tyroidektomii se aplikovaná aktivita pohybuje v rozmezí 1850-3700 MBq v závislosti na velikosti zbytků tkáně a na akumulaci radiojodu. Při následné terapii metastáz se aktivita pohybuje v rozmezí 3700-11 100 MBq.

Dávkování při poruše funkce ledvin

Upozornění pro dávkování při poruše funkce ledvin viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Stanovení aktivity pro použití u dětí a dospívajících má být určeno po provedení individuálních dozimetrických měření (viz též bod 4.4).

Aplikaci dětem a dospívajícím je nutné pečlivě zvažovat a vzít v úvahu veškeré klinické souvislosti včetně poměru všech přínosů a rizik.

Určení dávky k aplikaci pediatrickým pacientům může vycházet z národních či nadnárodních doporučení (např. EANM Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer, EANM 2008) a relevantních klinických dat (např. hmotnost pacienta, povrch těla, akumulační test) a dalších informací (např. výsledek diagnostického scintigrafického vyšetření, výsledek laboratorního stanovení thyreoglobulinu a přítomnosti dalších rizikových faktorů).

Způsob podání

Tobolky se mají užívat na lačno, vcelku a zapít velkým množstvím tekutin. Před použitím je potřeba zvláště u malých dětí zjistit, zda je dítě schopno polknout tobolku vcelku. Doporučuje se její podání s kašovitou potravou.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a laktace.
- Pacienti s dysfagií, zúžením nebo strikturami jícnu, jícnovými divertikly, aktivní gastritidou, žaludečními erozemi nebo a žaludečními vředy.
- Pacienti s podezřením na snížení motility trávicího traktu.
- Skenování štítné žlázy s výjimkou sledování maligních onemocnění, nebo pokud ^{123}I nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nejsou k dispozici.

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 resuscitační pomůcky včetně možnosti endotracheální intubace a umělé plicní ventilace.

Porucha funkce ledvin

Zvláštní pozornost vyžaduje terapeutická aplikace tobolek ^{131}I u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin, u kterých je třeba podanou aktivitu upravit. V takovém případě může docházet ke zvýšení radiační zátěže pacienta, proto má být dávka k aplikaci v takovém případě obzvláště pečlivě zvažována.

Hyponatrémie

Po terapii s využitím jodidu-(^{131}I) sodného byly u starších pacientů, kteří podstoupili totální thyreoidektomii, hlášeny závažné projevy hyponatrémie. Mezi rizikové faktory patří starší věk, ženské pohlaví, užívání thiazidových diuretik a hyponatrémie přítomná na počátku terapie jodidem-(^{131}I) sodným. U těchto pacientů je třeba zvážit pravidelné měření elektrolytů v séru.

Pediatrická populace

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

V léčení dětí a dospívajících lze i u benigních onemocnění použít v opodstatněných případech léčbu radiojódem – zvláště u relapsů onemocnění po předchozím podávání antityroidních léčivých přípravků nebo při výskytu závažných nežádoucích účinků u léčby antityroidními léčivými přípravky. Při terapii benigních onemocnění štítné žlázy radiojódem u lidí neexistují přesvědčivé důkazy o zvýšeném výskytu nádorů, leukémií nebo o mutagenním působení, a to i přes rozsáhlé používání. V léčbě dětí a dospívajících je však potřeba vzít v úvahu větší citlivost dětských tkání a také dlouhou dobu dožití těchto pacientů. Toto riziko je potřeba zvážit taktéž v porovnání s riziky jiných možností léčby. Viz body 4.2 a 11.

U dětí mladších 5 let nejsou k dispozici žádná data z klinických studií.

Příprava pacientů

Pacienti mají být vyzváni ke zvýšení příjmu tekutin pitím a k co nejčastějšímu močení, aby se snížila radiační zátěž močového měchýře. Obzvláště to platí v případě použití vyšších aktivit, jako např. při terapii karcinomu štítné žlázy. Pacienti s poruchami močení by měli být po aplikaci vyšších aktivit radiojódem cévkováni.

Tobolky se polykají vcelku s dostatečným množstvím tekutiny, aby se zajistil bezpečný průchod do žaludku a horních částí tenkého střeva. Doporučuje se současné podávání antagonistů H₂ nebo blokátorů protonové pumpy pro prevenci nežádoucích gastrointestinálních účinků.

V případě zvracení je potřeba vzít v úvahu riziko kontaminace radioaktivním materiálem.

Opatření po aplikaci přípravku

Po aplikaci přípravku má být omezen bezprostřední kontakt s dětmi a těhotnými ženami.

Aplikace tohoto přípravku zřejmě způsobí u většiny pacientů poměrně vysokou radiační zátěž (viz body 4.8 a 11). Aplikace vysokých dávek radiojódů může představovat významné riziko pro okolí. Riziko se týká členů rodiny nemocného nebo obecně všech v závislosti na podané aktivitě. V zájmu zamezení kontaminace musí být zajištěna zvláštní opatření vůči aktivitě vylučované pacientem.

Zvláštní upozornění

Radiační expozice slinných žláz (iradiační sialadenitida) se může snížit stimulací sekrece slin kyselými látkami. Doplňkově lze použít farmakologickou ochranu.

Strava s nízkým obsahem jódu podávaná před terapií zvýší vychytávání radiofarmaka ve funkční tyroidní tkáni.

Tyroidní substituční léčba má být před podáváním radiojódů z důvodu karcinomu tyroidey přerušena, aby byla zajištěna dostatečná akumulace. Doporučuje se odstup 14 dnů pro terapii trijodtyroninem a 4-5 týdnů pro terapii tyroxinem. Opět se mají nasadit 2 dny po léčbě. Obdobně karbimazol a propylthiouracil při léčbě hypertyreózy mají být vysazeny 1 týden před podáním léčby a opět nasazeny o několik dnů poté.

Podávání radiojódů v léčbě Gravesovy-Basedowovy nemoci má při výskytu endokrinní oftalmopatie probíhat za současného podávání kortikosteroidů.

U pacientů se známou hypersenzitivitou na želatinu a/nebo její metabolity by měl být pro léčbu pomocí radiojódů přednostně použit roztok jodidu (¹³¹I)-sodného.

Pacienti se vzácnými vrozenými poruchami intolerance fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy, nedostatečností sacharázy-izomaltázy, by neměli být tímto přípravkem léčeni.

Pacienti s léčbou modifikující tyroidní funkci mají být ve vhodných intervalech vyšetřováni pro stanovení potřebné dávky.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné dávce 63,5 mg sodíku. U pacientů s dietou omezující příjem soli, je potřeba vzít tuto skutečnost v úvahu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jsou popsány interakce mnoha léčivých látek s radiojódem. Různými způsoby dochází k ovlivnění vazby na bílkoviny, farmakokinetiky nebo samotného dynamického účinku značeného jodidu. Následkem těchto interakcí může být sníženo vychytávání léčiva v tyroidní tkáni. Je proto nezbytné s dostatečným předstihem zjistit kompletní profil léků užívaných pacientem a ujistit se, zda nebude nutné vysadit některá léčiva před podáním jodidu (¹³¹I)-sodného.

Například léčba následujícími látkami má být přerušena:

Léčivá látka	Doba od vysazení léčby do podání ¹³¹ I
Antityroidní léčivé přípravky (např. karbimazol, metimazol, propylthiouracil), perchlorát	Vysadit 1 týden před začátkem terapie, znovu nasadit několik dní po terapii
Salicyláty, steroidy, nitroprusid sodný, sulfobromoftalein sodný, antikoagulancia, antihistaminika, antiparazitika, peniciliny, sulfonamidy, tolbutamid, thiopental	1 týden
Fenylbutazon	1 - 2 týdny
Expektorancia a vitamíny s obsahem jódu	Přibližně 2 týdny
Přípravky s obsahem hormonů štítné žlázy	Trijodtyronin 14 dní tyroxin 4-5 týdnů
Amiodaron*, benzodiazepiny, lithium	Přibližně 4 týdny
Preparáty s obsahem jódu pro lokální použití	1 - 9 měsíců
Jódové kontrastní látky, injekční kontrastní látky, perorální diagnostika pro cholecystografii	Až 1 rok

* V případě amiodaronu může, díky jeho velmi dlouhému poločasu, dojít k omezené akumulaci radiojódů ve štítné žláze po dobu až několik měsíců.

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

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. Ženy léčené jodidem (¹³¹I)-sodným musejí být poučeny, že během následujících 6-12 měsíců po podání přípravku NESMĚJÍ otěhotnět.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženám je doporučováno používání antikoncepce po dobu 6-12 měsíců. Muži by neměli zplodit dítě po dobu 6 měsíců po ukončení terapie, po této době dojde k nahrazení spermií ovlivněných ionizujícím zářením spermiemi zdravými.

Těhotenství

Jodid (¹³¹I)-sodný je kontraindikován během potvrzeného těhotenství nebo při podezření na ně nebo pokud se těhotenství nedá vyloučit, vzhledem k průchodu jodidu (¹³¹I)-sodného placentární bariérou, což může způsobit vážné a možná ireverzibilní hypotyreózy u novorozenců; absorbovaná dávka pro dělohu je zhruba v rozmezí 11-511 mGy, a štítná žláza plodu významně vychytává jód během druhého a třetího trimestru – viz bod 4.3.

Pokud je během těhotenství diagnostikován diferencovaný karcinom štítné žlázy, musí být léčba radioaktivním jódem zahájena až po skončení těhotenství.

Kojení

Před aplikací kojícím ženám je nutné uvážit, zda je možné vyšetření odložit na dobu, kdy už bude kojení ukončeno a zda je, vzhledem k možnosti sekrece do mateřského mléka, dané radiofarmakum

vhodné. Pokud je podávání jodidu (¹³¹I)-sodného požadováno za nezbytné, musí být po jeho podání kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sodium Iodide (I131) Capsule T nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost hlášených nežádoucích účinků je odvozena z údajů nalezených v lékařské literatuře. Bezpečnostní profil jodidu (¹³¹I)-sodného se výrazně liší v závislosti na podávané dávce, přičemž aplikované dávky závisí nejvíce na typu léčby (např. terapie maligních vs. benigních stavů). Bezpečnostní profil navíc koreluje s kumulativní dávkou a závisí na použitém dávkovacím režimu. Hlášené nežádoucí účinky jsou tedy popsány ve skupinách podle jejich výskytu při léčbě maligních nebo benigních onemocnění; podané dávky a dávkovací schéma obvykle nejsou v literatuře specifikovány a nemusí být nutně v souladu s doporučeným dávkováním uvedeném v tomto SPC. Nežádoucí účinky s vysokou frekvencí výskytu jsou: hypotyreóza, přechodná hypertyreóza, poruchy slinných a slzných žláz a místní účinky záření. U léčby nádorů se navíc často vyskytují nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt a útlum kostní dřeně.

V následujících tabulkách jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánových systémů. Symptomy, které jsou ve vztahu k příslušnému orgánu spíše sekundární (např. sicca syndrom) jsou uvedeny v závorkách u příslušných syndromů.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle četnosti takto:

Velmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté:	≥ 1/1000 až < 1/100
Vzácné:	≥ 1/10 000 až < 1/1000
Velmi vzácné:	< 1/10 000
Není známo:	není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky při léčbě benigních onemocnění:

Orgánový systém	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy imunitního systému	Anafylaktoidní reakce	Není známo
Endokrinní poruchy	Hypotyreóza - permanentní	Velmi časté
	Přechodná hypertyreóza	Časté
	Tyreotoxická krize, tyroiditida hypoparatyreóza (hypokalcémie, tetanie)	Není známo
Poruchy oka	Endokrinní oftalmopatie, (Gravesova-Basedowova nemoc)	Časté
	Sicca syndrom	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Paralýza hlasivek	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Jodové akné (vyrážka podobná akné)	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Sialoadenitida /zánět slinných žláz	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater	Není známo

<i>Orgánový systém</i>	<i>Nežádoucí účinek</i>	<i>Četnost</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Lokální otoky	Není známo

Nežádoucí účinky při léčbě maligních onemocnění:

<i>Orgánový systém</i>	<i>Nežádoucí účinek</i>	<i>Četnost</i>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Leukémie	Časté
	Solidní nádory, např. karcinom moč. měchýře, tračniku, žaludku	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Aplastická anémie, erytopenie, selhání kostní dřeně	Velmi časté
	Leukopenie, trombocytopenie	Časté
	Trvalý nebo přechodný těžký útlum kostní dřeně	Není známo
Poruchy imunitního systému	Anafylaktoidní reakce	Není známo
Endokrinní poruchy	Tyreotoxická krize, přechodná hypertyreóza	Vzácné
	Tyroiditida (s přechodnou leukocytózou), hypoparatyreóza, (hypokalcémie, tetanie), hypothyreóza	Není známo
Poruchy nervového systému	Parosmie	Velmi časté
	Edém mozku	Není známo
Poruchy oka	Sicca syndrom (konjunktivitida, suché oči a nosní sliznice)	Velmi časté
	Obstrukce slzných kanálků (zvýšené slzení)	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Časté
	Tracheální konstriktice*, plicní fibróza, dýchací obtíže, obstrukční poruchy dýchacích cest, pneumonitida, tracheitida, dysfunkce hlasivkových vazů (obrba vazů, poruchy hlasu, chrapot), bolest v ústech a krku, stridor	Není známo

Orgánový systém	Nežádoucí účinek	Četnost
Gastrointestinální poruchy	Sialoadenitida – zánět slinných žláz (sucho v ústech, bolest a zduření slinných žláz, kazivost zubů a jejich ztráta), syndrom nemoci z ozáření, nauzea, změny nebo ztráta vnímání chuti, poruchy čichu, snížená chuť k jídlu	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Gastritida, poruchy polykání	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Radiační cystitida	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha funkce ovárií	Velmi často
	Azoospermie, oligospermie, snížení mužské fertility, poruchy menstruace	Není známo
Vrozené, familiální a genetické vady	Vrozená hypotyreóza	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Syndrom podobný chřipce, bolesti hlavy, únava, bolest krku	Velmi časté
	Místní otok	Časté

* obzvláště u již existující stenózy trachey

Detailní popis nežádoucích účinků:

Poruchy štítné žlázy a příštítných tělísek

Jako pozdní následek léčby se může vyskytnout hypotyreóza ve stupni odpovídajícím podané dávce radiojódů.

Klinicky se může projevit s odstupem týdnů nebo i let po ukončení léčby a vyžaduje pravidelné kontroly funkce štítné žlázy a adekvátní substituční léčbu. Obvykle se hypotyreóza neprojevuje v době do 6-12 týdnů po podávání jodidu (¹³¹I)-sodného.

Často je hypotyreóza popisována jako nežádoucí účinek při terapii maligního onemocnění štítné žlázy, ale zde v naprosté většině případů terapii radiojódem předchází tyroidektomie.

Destrukce folikulů štítné žlázy po expozici jodidu (¹³¹I)-sodnému může vést po 2-10 dnech k exacerbaci již existující hypertyreózy nebo dokonce k projevům tyreotoxické krize. Po latentním období 2-10 měsíců se může vyskytnout i imunitně zprostředkovaná hypertyreóza. Při podávání vysokých dávek radiojódů může mít po 1-3 dnech pacient projevy přechodné tyroiditidy a tracheitidy, které mohou vést, zejména u již existujícího zúžení průdušnice, i k těžké tracheální konstrikcii.

Zřídka se může vyskytnout přechodná hypertyreóza, dokonce i v případech terapie funkčního karcinomu štítné žlázy.

Byly pozorovány případy přechodné hypoparatyreózy; je zapotřebí je příslušně monitorovat a podávat substituční léčbu.

Poruchy oka

Po léčení hypertyreózy nebo Gravesovy-Basedowovy nemoci radiojódem se může vyvinout nebo zhoršit endokrinní oftalmopatie.

Účinky vyvolané místním ozářením tkání

Po podávání jodidu (^{131}I)-sodného byly popsány poruchy funkce a paralýza hlasivkových vazů; v některých případech však může být tato porucha vyvolána operačním zákrokem na štítné žláze a někdy nelze s jistotou rozhodnout o příčině.

Zvýšená akumulace radiojódů v tkáních může být spojena s místní bolestivostí, diskomfortem a otokem, např. při terapii zbytkové tkáně štítné žlázy podáváním radiojódů se může vyskytnout difúzní a silná bolest v oblasti hlavy a krku.

U pacientů s plicním metastatickým procesem s původem z diferencovaného karcinomu štítné žlázy byla popsána iradiační pneumonie a plicní fibróza vyvolaná destrukcí tkáně metastáz. Dochází k ní zejména po podávání vysokých dávek radiojódů.

Při léčbě karcinomu štítné žlázy s metastázami do centrálního nervového systému je třeba vzít v úvahu možnost zhoršení existujícího nebo vzniku nového fokálního edému mozku.

Gastrointestinální poruchy

Vysoké úrovně radioaktivity mohou vést k poruchám v oblasti gastrointestinálního traktu, které se obvykle projevují během prvních hodin nebo dnů po podání. Pro prevenci těchto poruch viz bod 4.4.

Poruchy slinných a slzných žláz

Může se vyskytnout sialoadenitida doprovázená otokem a bolestí slinných žláz, suchem v ústech a částečnou ztrátou chuti. Sialoadenitida se obvykle spontánně nebo po protizánětlivé léčbě upraví, ale jsou popsány případy s trvalou na dávce závislou ztrátou chuti a suchostí ústní sliznice. Nedostatek slin může vést k infekcím, zubním kazům a event. ztrátě zubů. Více k prevenci obtíží se slinnými žlázami viz bod 4.4.

Poruchy funkce slinných a/nebo slzných žláz s následným sicca syndromem se mohou vyskytnout i s odstupem několika měsíců nebo až dvou let po terapii radioaktivním jódem. Ačkoli je sicca syndrom ve většině případů přechodným jevem, u některých pacientů mohou příznaky přetrvávat roky.

Útlum kostní dřeně

Jako pozdní následek léčby se může vyskytnout přechodný útlum činnosti kostní dřeně hlásící se izolovanou trombocytopenií nebo erytrocytopenií, které mohou být nicméně fatální. Útlum kostní dřeně se s větší pravděpodobností vyskytne po jednotlivé aplikaci aktivity vyšší než 5000 MBq nebo po opakovaném podání v intervalech kratších než 6 měsíců.

Sekundární malignity

Po aplikaci vysokých aktivit, typicky užívaných zejména k terapii maligních nádorů štítné žlázy, byl pozorován zvýšený výskyt leukémie. Existují záznamy o zvýšeném výskytu sekundárních solidních nádorů při podání vyšších aktivit (více než 7,4 GBq).

Poruchy fertility

Po léčbě karcinomu štítné žlázy pomocí radioaktivního jódu se může u mužů i u žen vyskytnout poškození fertility úměrné aplikované dávce. V závislosti na podané dávce bylo potvrzeno reverzibilní poškození spermatogeneze u dávek nad 1850 MBq. Po podání dávek vyšších než 3700 MBq byly hlášeny klinicky relevantní účinky včetně oligospermie a azospermie a zvýšené sérové hladiny folitropinu (FSH).

Všeobecná upozornění

Expozice ionizujícímu záření je spojena s indukci rakovinného bujení a s možností rozvoje dědičných poruch. Dávka radiace použitá k terapii může mít za následek zvýšený výskyt nádorů a mutací. Ve všech případech je nezbytné mít jistotu, že riziko aplikované radiace je nižší, než riziko vyplývající ze samotného léčeného onemocnění. Podaná dávka radiace (EDE) je při terapeutických dávkách jodidu (^{131}I)-sodného vyšší než 20 mSv.

Pediatrická populace

Typy nežádoucích účinků u dětí jsou obdobné jako u dospělých. Frekvence i intenzita se však mohou lišit z důvodu vyšší senzitivity dětských tkání k ozáření (viz bod 11) a také z důvodu očekávaného delšího přežití.

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 může dojít k expozici vysoké dávce radiace. Protože léčivý přípravek je vylučován ledvinami, může být dávka radiace snížena forsírovanou diurézou a častým vyprazdňováním měchýře. Doporučuje se i blokáda štítné žlázy (např. jodidem draselným nebo chloristanem sodným) okamžitě po předpokládaném předávkování, aby se snížila expozice štítné žlázy vůči ozáření. Ke snížení vstřebávání jódu (^{131}I) lze podat emetika.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Terapeutická radiofarmaka, sloučeniny jodu- (^{131}I) .

ATC kód: V10XA01

Účinnou látkou je jód (^{131}I) ve formě jodidu sodného, který je vychytáván štítnou žlázou. Ve štítné žláze se během svého pobytu také převážně dále rozpadá, a tak dochází k selektivnímu ozáření tohoto orgánu. Není známo, že by jodid (^{131}I)-sodný v malém množství používaném při terapii i diagnostice měl farmakologické účinky. Více než 90 % účinku je způsobeno zářením beta s průměrným dosahem 0,5 mm. Záření β v závislosti na dávce snižuje funkci buněk a jejich dělení, což vede nakonec k rozpadu buněk. Krátký dosah záření a téměř žádné vychytávání jodidu (^{131}I)-sodného mimo štítnou žlázu má za následek zanedbatelné ozáření jiných tkání než štítné žlázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jodid (^{131}I)-sodný je po perorálním podání rychle absorbován z horní části gastrointestinálního traktu (90 % během 60 minut). Absorpce je ovlivněna vyprazdňováním žaludku. Je zvýšená při hypertyreóze a snížena při hypotyreóze.

Ve studiích s rozpouštěním tobolek s jodidem (^{131}I)-sodným bylo zjištěno, že k rozpuštění došlo během 5-12 minut a že radioaktivita byla homogenně rozprostřena po sliznici žaludku.

Studie zaměřené na sérovou aktivitu ukázaly, že po rychlém zvýšení hladiny přetrvávajícím 10-20 minut bylo asi po 40 minutách dosaženo rovnovážného stavu. Po perorálním podání roztoku jodidu (^{131}I)-sodného byl rovnovážný stav zjištěn po stejné době.

Distribuce a akumulace v orgánech

Farmakokinetika je shodná s kinetikou neznačeného jodidu. Po vstupu do krevního řečiště je distribuován v extratyroidálním kompartmentu, odkud je přednostně vychytáván štítnou žlázou (20 % jódu při jednom průchodu) nebo je vyloučen ledvinami. Akumulace jodidu ve štítné žláze dosahuje maxima po 24 - 48 hodinách, 50% maximální úrovně je dosaženo po 5 hodinách. Akumulace je ovlivněna více faktory: věkem pacienta, objemem tkáně štítné žlázy, renální

clearance, hladinou cirkulujícího jodidu a současným podáváním jiných léčiv (viz bod 4.5). Clearance jodidu štítnou žlázou je obvykle 5 - 50 ml/min. V případě nedostatku jódu to však může být i 100 ml/min a u hypertyreózy i 1000 ml/min. V případě nadbytku jódu to může být naopak třeba jen 2 – 5 ml/min. Jodid se vychytává rovněž v ledvinách.

Malé množství jodidu (^{131}I) je vychytáváno ve slinných žlázách, žaludeční sliznici a může být přítomno v mateřském mléce, placentě a choroidálním plexu.

Jodid, který je vychytáván ve štítné žláze, se zapojuje do normálního metabolismu tyroidních hormonů a je inkorporován do organických sloučenin, ze kterých jsou posléze syntetizovány tyroidní hormony.

Eliminace

Močí je eliminováno 37-75 % látky, stolicí přibližně 10 % a zanedbatelné množství potem.

Močová eliminace je charakterizována parametrem renální clearance, která odpovídá přibližně 3 % renálního průtoku a je u jednotlivých osob relativně konstantní. Snížena je u hypotyreózy a u poškození funkce ledvin a zvýšená je u hypertyreózy. U zdravých pacientů bylo během 24 hodin vyloučeno průměrně 2,8 mg/kg u mužů a 2,7 mg/kg u žen. U euthyroidních pacientů s normální funkcí ledvin je 50-75 % podané aktivity vyloučeno do moči během 48 hodin.

Poločas

Efektivní poločas radiojódů v plazmě je řádově 12 hodin, zatímco poločas radiojódů vychytaného štítnou žlázou je zhruba 6 dní. Po podání jodidu (^{131}I)-sodného má tedy přibližně 40 % podané aktivity efektivní poločas 0,4 dne a zbývajících 60 % má poločas 8 dní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita není očekávána ani nebyla popsána vzhledem k nízkým aplikovaným množstvím látky ve srovnání s denním příjmem jódu v potravě (40-500 $\mu\text{g}/\text{den}$). Údaje o toxicitě při opakovaném podávání jodidu sodného ani údaje o jeho vlivu na reprodukci u zvířat a o jeho mutagením nebo karcinogenním potenciálu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tobolka obsahuje:

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Pentahydrát thiosíranu sodného

Hydrogenuhličitan sodný

Hydroxid sodný

Sacharosa

Chlorid sodný

Voda na injekci

Pouzdro tobolky:

Želatina

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku Sodium iodide (I^{131}) Capsule T je 6 týdnů od data a hodiny kalibrace. Datum a hodina kalibrace a datum expirace jsou uvedeny na štítku na vnějším obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním olověném obalu. Uchování možné za podmínek pro radioaktivní látky stanovených příslušnými předpisy.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tvrdá tobolka ve šroubovacím pouzdře z plastické hmoty (PETP /polyetyléntereftalát/). Přípravek Sodium Iodide Capsule T je dodáván v rozmezí aktivit 37 - 7400 MBq k datu a hodině kalibrace.

Aktivity:

37; 55,5; 74; 111; 148; 185; 222; 296; 370; 555; 740; 925; 1110; 1480; 1850; 2200; 2960; 3550, 3700; 5550; 7400 MBq / tobolka

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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 radiační bezpečnost a farmaceutickou kvalitu. Musí být dodržována příslušná aseptická opatření.

Podávání radiofarmak představuje riziko pro personál v důsledku vnějšího ozáření nebo kontaminace z úniku moči, zvracení atd. Proto musí být přijata bezpečnostní opatření radiační ochrany v souladu s místními předpisy.

Podání tohoto přípravku vede u většiny pacientů k vystavení relativně vysoké dávce radiace (viz body 4.8 a 11). Podání vysoké dávky radiojodu může mít za následek významné ohrožení životního prostředí. To se může týkat nejbližších rodinných příslušníků pacientů podstupujících léčbu nebo i obecné veřejnosti, v závislosti na podávané dávce. Musí být přijata přiměřená opatření ohledně aktivity vylučované pacienty, aby se předešlo jakékoli kontaminaci.

Personál si má být vědom, že při otevření pouzdra s kapslí může monitorovací systém zaznamenat zvýšení aktivity pozadí. Tato aktivita je vyvolána přítomností xenonu-(^{131m}Xe), který vzniká při rozpadu (¹³¹I) v množství 1,17 %. Ačkoli je tato aktivita měřicími přístroji zaznamenána, neznámá pro personál významné riziko.

Efektivní dávka přijatá inhalací vytvořeného xenonu-(^{131m}Xe) je 0,1 % dávky změřené ve vzdálenosti 1 m od tobolky umístěné ve stíněném obalu.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

The Netherlands

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/096/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24.2.1993 / 11.12.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2019

11. DOZIMETRIE

V následujících tabulkách jsou uvedeny údaje podle ICRP č. 128.

Radiační zátěž jednotlivých orgánů může být významně ovlivněna patofyziologickými změnami způsobenými samotným chorobným procesem, s výjimkou cílového orgánu pro terapii. Tuto skutečnost je potřeba vzít do úvahy při použití následujících informací. Doporučuje se provést výpočet efektivního dávkového ekvivalentu pro cílový orgán před aplikací v rámci hodnocení samotných rizik vzhledem k prospěšnosti léčby. Aktivita může být poté upravena v závislosti na velikosti štítné žlázy, biologickém poločasu a recyklačním faktoru, což zohlední i fyziologický stav pacienta (včetně deplece jódu) a související patologické procesy.

Účinkům radioaktivity je vystavena zejména štítná žláza. Radiační zátěž pro další orgány je v poměru k zátěži štítné žlázy řádově tisíckrát nižší. Radiační zátěž závisí na příjmu jódu potravou (vychytávání radioaktivního jódu je v jód deficitních oblastech zvýšeno až na 90 % a v oblastech s dostatkem jódu je sníženo na 5 %). Dále je tento stav závislý na funkci štítné žlázy (eu-, hyper-, nebo hypotyreóza) a na přítomnosti tkání akumulujících jód v těle. (Např. stavy po excizi štítné žlázy, přítomnost metastáz akumulujících jód a na blokádě štítné žlázy) Radiační zátěž pro další orgány je vyšší či nižší v závislosti na stupni vychytávání jódu ve štítné žláze.

Blokáda štítné žlázy*Absorbovaná dávka (mGy/MBq)*

Orgán	dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Stěna moč. měchýře	0,54	0,7	1,1	1,4	1,8
Povrch kostí	0,03	0,037	0,059	0,092	0,18
Mozek	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14
Prsní žlázy	0,02	0,025	0,042	0,069	0,13
Stěna žlučníku	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21
GIT					
stěna žaludku	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
tenké střevo	0,035	0,044	0,07	0,11	0,19
stěna tlustého střeva	0,14	0,18	0,3	0,5	0,92
tlusté střevo					
horní část	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75
dolní část	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2
Srdeční stěna	0,062	0,08	0,13	0,2	0,37
Ledviny	0,27	0,32	0,46	0,69	1,2
Játra	0,05	0,065	0,1	0,16	0,3
Plíce	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Svaly	0,026	0,032	0,051	0,08	0,15
Jícen	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Vaječníky	0,038	0,049	0,076	0,11	0,2
Slinivka břišní	0,06	0,073	0,11	0,16	0,28
Červená kostní dřeň	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18

Slinné žlázy	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Pokožka	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Slezina	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Varlata	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Brzlík	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Štítná žláza	2,2	3,6	5,6	13	25
Děloha	0,045	0,056	0,09	0,13	0,21
Ostatní tkáň	0,029	0,037	0,06	0,1	0,18

Efektivní dávkový ekvivalent (mSv/MBq) **0,28** **0,4** **0,61** **1,2** **2,3**

Štítná žláza, nízká absorpce
Absorbovaná dávka (mGy/MBq)

Orgán	dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,051	0,067	0,12	0,2	0,44
Stěna moč. měchýře	0,45	0,58	0,89	1,2	1,6
Povrch kostí	0,089	0,1	0,14	0,22	0,4
Mozek	0,093	0,1	0,13	0,18	0,3
Prsní žlázy	0,038	0,05	0,1	0,17	0,32
Stěna žlučníku	0,043	0,057	0,1	0,18	0,36
GIT					
stěna žaludku	0,77	1,0	1,5	2,5	5,3
tenké střevo	0,033	0,043	0,073	0,11	0,22
stěna tlustého střeva	0,14	0,18	0,32	0,58	1,3
tlusté střevo					
horní část	0,12	0,15	0,27	0,49	1,0
dolní část	0,17	0,22	0,39	0,71	1,6
Srdeční stěna	0,089	0,12	0,21	0,36	0,77
Ledviny	0,27	0,34	0,5	0,84	1,8
Játra	0,093	0,14	0,24	0,46	1,2
Plíce	0,1	0,13	0,22	0,38	0,79
Svaly	0,084	0,11	0,17	0,27	0,48
Jícen	0,1	0,15	0,3	0,58	1,1
Vaječníky	0,037	0,049	0,08	0,13	0,28
Slinivka břišní	0,064	0,08	0,13	0,21	0,41
Červená kostní dřeň	0,072	0,086	0,12	0,19	0,37
Slinné žlázy	0,22	0,27	0,36	0,49	0,72
Pokožka	0,043	0,053	0,08	0,12	0,25
Slezina	0,069	0,089	0,15	0,26	0,55
Varlata	0,024	0,032	0,056	0,095	0,2
Brzlík	0,1	0,15	0,3	0,59	1,1
Štítná žláza	280	450	670	1400	2300
Děloha	0,042	0,054	0,09	0,15	0,28
Ostatní tkáň	0,084	0,11	0,17	0,25	0,44

Efektivní dávkový ekvivalent (mSv/MBq) **14** **23** **34** **71** **110**

Štítná žláza, střední absorpce
Absorbovaná dávka (mGy/MBq)

Orgán	dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,055	0,074	0,13	0,24	0,55
Stěna moč. měchýře	0,39	0,51	0,79	1,1	1,5
Povrch kostí	0,12	0,14	0,19	0,3	0,52
Mozek	0,13	0,14	0,18	0,24	0,39
Prsní žlázy	0,048	0,063	0,13	0,23	0,43
Stěna žlučníku	0,046	0,063	0,12	0,21	0,45
GIT					
stěna žaludku	0,71	0,95	1,4	2,4	5
tenké střevo	0,032	0,043	0,075	0,11	0,24
stěna tlustého střeva	0,14	0,18	0,34	0,63	1,4
tlusté střevo					
horní část	0,12	0,15	0,28	0,53	1,2
dolní část	0,17	0,22	0,4	0,76	1,8
Srdeční stěna	0,1	0,14	0,25	0,45	1
Ledviny	0,27	0,34	0,53	0,93	2,1
Játra	0,12	0,18	0,31	0,62	1,7
Plíce	0,13	0,16	0,28	0,5	1
Svaly	0,12	0,15	0,24	0,38	0,66
Jícen	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Vaječníky	0,036	0,049	0,082	0,15	0,33
Slinivka břišní	0,066	0,084	0,14	0,24	0,49
Červená kostní dřev	0,095	0,11	0,15	0,24	0,48
Slinné žlázy	0,19	0,24	0,32	0,43	0,64
Pokožka	0,057	0,07	0,1	0,16	0,33
Slezina	0,072	0,096	0,16	0,29	0,68
Varlata	0,023	0,032	0,056	0,1	0,23
Brzlík	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Štítná žláza	430	690	1000	2200	3600
Děloha	0,04	0,053	0,089	0,15	0,32
Ostatní tkáň	0,11	0,15	0,23	0,33	0,58

Efektivní dávkový ekvivalent (mSv/MBq) **22** **35** **53** **110** **180**

Štítná žláza, vysoká absorpce
Absorbovaná dávka (mGy/MBq)

Orgán	dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,059	0,082	0,15	0,28	0,66
Stěna moč. měchýře	0,34	0,44	0,68	0,95	0,13
Povrch kostí	0,16	0,18	0,24	0,37	0,65
Mozek	0,17	0,18	0,23	0,3	0,49
Prsní žlázy	0,058	0,077	0,17	0,28	0,54
Stěna žlučníku	0,49	0,068	0,13	0,24	0,54
GIT					
stěna žaludku	0,66	0,88	1,3	2,2	4,7
tenké střevo	0,032	0,043	0,077	0,12	0,26
stěna tlustého střeva	0,14	0,19	0,35	0,68	1,6
tlusté střevo					
horní část	0,12	0,16	0,3	0,58	1,4
dolní část	0,16	0,22	0,42	0,81	2,0

Srdeční stěna	0,12	0,16	0,3	0,55	1,2
Ledviny	0,27	0,35	0,55	1,0	2,4
Játra	0,14	0,22	0,39	0,79	2,2
Plíce	0,15	0,2	0,35	0,61	1,3
Svaly	0,15	0,19	0,31	0,49	0,86
Jícen	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Vaječníky	0,035	0,049	0,084	0,16	0,37
Slinivka břišní	0,068	0,088	0,15	0,27	0,57
Červená kostní dřev	0,12	0,14	0,19	0,29	0,59
Slinné žlázy	0,16	0,2	0,27	0,37	0,55
Pokožka	0,071	0,087	0,13	0,19	0,41
Slezina	0,075	0,1	0,18	0,33	0,8
Varlata	0,22	0,031	0,057	0,11	0,27
Brzlík	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Štítná žláza	580	940	1400	3000	4900
Děloha	0,038	0,051	0,089	0,16	0,36
Ostatní tkáň	0,15	0,19	0,29	0,42	0,74
Efektivní dávkový ekvivalent (mSv/MBq)	29	47	71	150	250

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Tobolky jsou dodávány ve formě k okamžitému použití.

Pokyny pro aplikaci

- 1 Z obalu vyjměte plechovku a z ní olověný kontejner.
- 2 Opatrně otáčejte víčkem po směru hodinových ručiček, dokud neucítíte slabý odpor. Víčko pak sejměte, vnitřní pouzdro zůstává v dolní části kontejneru.
- 3 Pouzdro s tobolkou vyjměte, umístěte do měřícího zařízení a určete aktivitu.
- 4 Pouzdro vložte zpět do olověného kontejneru a nasadte na něj zpět víčko (bez otáčení).
- 5 Vyzvěte pacienta k vyšroubování uzávěru vnitřního pouzdra současně s horním víčkem otáčením třikrát proti směru hodinových ručiček.
- 6 Pacient sejme oba kryty a spolkne tobolku.

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