

DaTSCAN

R EF

GE Healthcare

Injektionsvätska, lösning 74 MBq/ml
(Klar, färglös lösning)

Diagnostiskt radiofarmaka, centrala nervsystemet

Aktiv substans:

Joflupan(I-123)

ATC-kod:

V09AB03

Läkemedel från GE Healthcare omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 01/2021.

Indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostiskt bruk.

DaTSCAN är indicerat för att detektera förlust av funktionsdugliga dopaminerga nervterminaler i striatum:

- hos vuxna patienter med kliniskt svårvärderade Parkinsonsyndrom, till exempel de med tidiga symptom, för att kunna skilja essentiell tremor från Parkinsonsyndrom relaterade till idiopatisk Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralyse. DaTSCAN kan inte skilja mellan Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralyse
- hos vuxna patienter för att kunna skilja sannolik Lewy Body-demens från Alzheimers sjukdom. DaTSCAN kan inte skilja mellan Lewy Body-demens och demens vid Parkinsons sjukdom.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Graviditet (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Före administrering skall lämplig återupplivningsutrustning vara tillgänglig.

DaTSCAN skall endast användas till vuxna patienter som remitterats av läkare med erfarenhet av behandling av rörelsestörningar och/eller demens. DaTSCAN skall användas i ändamålsenliga lokaler och endast av personal som är auktoriserad för handhavande av radioaktiva medel.

Dosering

Klinisk effekt har visats inom området 111 till 185 MBq. 185 MBq skall inte överskridas och DaTSCAN skall inte användas när aktiviteten är under 110 MBq.

Patienter måste genomgå lämplig sköldkörtelblockerande behandling före injektion för att minimera upptaget av radioaktivt jod i Thyreoidea (sköldkörteln), till exempel genom oral administrering av ca 120 mg kaliumjodid 1 till 4 timmar innan DaTSCAN injiceras.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Formella studier har ej genomförts på patienter med signifikant njur- eller leverfunktionsnedsättning. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för DaTSCAN för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

DaTSCAN skall användas utan spädning. För att minimera risken för smärta vid injektionsstället under administrering, rekommenderas en långsam intravenös injektion (inte kortare än 15 till 20 sekunder) i en armven.

Bildtagning

SPECT bildtagning skall ske 3-6 timmar efter injektion. Bilder skall tas med en gammakamera som är försedd med en kollimator med hög upplösning och kalibrerad för 159 keV fotopeak och ett $\pm 10\%$ energifönster. Vinkelsampling skall helst inte vara mindre än 120 bilder över 360 grader. Vid användning av kollimatorer med hög upplösning skall rotationsradien vara konstant och så liten som

möjligt (typiskt 11–15 cm). Experimentella studier med striatumfantom visar att optimal bildkvalitet uppnås om matrisstorlek och zoomfaktorer väljs så att de ger en pixelstorlek på 3,5–4,5 mm för de system som för närvarande är i bruk. Ett minsta värde av 500 000 counts skall samlas för att erhålla optimala bilder.

Varningar och försiktighet

Om överkänslighetsreaktioner inträffar måste administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas och, vid behov, intravenös behandling inledas. Återupplivande läkemedel och utrustning (t ex endotrakealtub och ventilator) måste finnas lätt tillgängliga.

Radiofarmaka skall endast användas i ändamålsenliga lokaler av personal som har behörighet att använda och hantera radionuklider. För handhavande, förvaring, användning, transport samt avfallshantering hänvisas till regler och/eller tillämpliga föreskrifter från lokala myndigheter.

För varje patient skall exponering för joniserande strålning vägas mot den sannolika nyttan. Tillförd aktivitet måste vara så låg som möjligt med hänsyn till vad som behövs för att uppnå adekvat diagnostiskt resultat.

Formella studier har ej utförts på patienter med signifikant njur- eller leverfunktionsnedsättning. Då data saknas rekommenderas DaTSCAN inte till patienter med måttlig till grav njur- och leverfunktionsnedsättning.

Detta läkemedel innehåller 39,5 g/l (5 volymprocent) etanol (alkohol), upp till 197 mg per dos, vilket motsvarar 5 ml öl eller 2

ml vin. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Innehållet av alkohol skall beaktas i fråga om högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Tolkning av DaTSCAN bilder

DaTSCAN bilder tolkas visuellt, baserat på striatums utseende. Transaxiala snitt parallellt med AC-PC linjen (anterior commissure-posterior commissure) ger en optimal presentation av de rekonstruerade bilderna för visuell tolkning. Att avgöra om en bild är normal eller onormal görs genom att utvärdera graden av upptag (som indikeras av formen) och intensiteten (i jämförelse med bakgrunden) av signalen från striatum.

Normala bilder karaktäriseras av två symmetriska halvmåneformade ytor med samma intensitet. Avvikande bilder är endera asymmetriska eller symmetriska med olika eller minskad intensitet och/eller utan halvmåne-form.

Som ett stöd till den visuella tolkningen av bilderna, kan man göra en semikvantitativ utvärdering med hjälp av CE-märkt mjukvara, där DaTSCAN upptaget i striatum jämförs med upptaget i ett referensområde och kvoten (ratio) jämförs mot en åldersjusterad population av friska personer i databasen. Utvärderingen av kvoten (ratio), såsom DaTSCAN upptaget i vänster/höger striatum (symmetri) eller coudate/putamen-upptaget, kan ytterligare hjälpa till med bildtolkningen.

Följande försiktighetsåtgärder bör iakttas vid användandet av semikvantitativa metoder:

- Semikvantifiering bör enbart användas som ett komplement till visuell tolkning
- Enbart CE-märkt mjukvara används
- Användarna bör bli utbildade av tillverkaren i användandet av CE-märkt mjukvara och följa EANM´s riktlinjer för bildtagande, rekonstruktion och utvärdering
- Användare bör först tolka bilden visuellt och sedan utföra den semikvantitativa analysen i enlighet med tillverkarens instruktioner inklusive kvalitetstest av den kvantitativa processen
 - ROI/VOI tekniker bör användas för att jämföra upptaget i striatum med upptaget i referensområdet
 - Jämförelse mot en åldersjusterad population av friska personer i en databas rekommenderas för att ta hänsyn till en förväntad åldersrelaterad minskning i bindningen till striatum
 - Rekonstruktion och filterinställning som används (inklusive attenueringskorrektion) kan påverka de semikvantitativa värdena. Den rekonstruktion och den filterinställning som rekommenderas av tillverkaren av den CE-märkta mjukvaran bör följas och bör matcha de som användes för semikvantifieringen av den friska populationen i databasen.
 - Intensiteten av signalen från striatum mätt med SBR (striatal binding ratio) och asymmetri och caudate/putamen kvoten (ratio) ger ett objektiskt numeriskt värde som korresponderar med de visuella tolkningsparametrarna och kan vara till hjälp vid fall där det är svårt att tolka bilden.
 - Om de semikvantitativa värdena inte överensstämmer med den visuella tolkningen, bör bilden utvärderas när det

gäller den lämpliga placeringen av ROI/VOI, korrekt bildorientering och lämpliga parametrar för bildtagande och attenueringskorrektur bör verifieras. Vissa mjukvaror kan stödja denna process för att minska den variation som beror på operatören.

- Både den visuella avläsningen och de semikvantitativa resultaten bör tas med i den slutliga bedömningen av bilderna.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

loflupan binds till "dopamine transporter". Läkemedel som binds till "dopamine transporter" med hög affinitet kan därför interferera vid diagnos med DaTSCAN. Till dessa hör amfetamin, bensatropin, bupropion, kokain, mazindol, metylfenidat, fentermin och sertralin.

Läkemedel som vid kliniska studier inte har visats påverka bildkvaliteten med DaTSCAN inkluderar amantadin, benzhexol, budipin, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol och selegilin. Dopamin-agonister och antagonister som påverkar de postsynaptiska dopaminreceptorerna förväntas inte påverka bildkvaliteten med DaTSCAN och behandling med dessa kan därför fortsätta om så önskas. Läkemedel som vid djurstudier inte visats påverka bildkvaliteten med DaTSCAN inkluderar pergolid.

Graviditet

Graviditet

Reproduktionstoxiska studier på djur har inte utförts med denna produkt. Undersökningar av gravida kvinnor med radioaktivt

märkta substanser innebär att även fostret utsätts för strålning. Administrering av 185 MBq ioflupan (^{123}I) resulterar i en absorberad dos till uterus på 3,0 mGy. DaTSCAN är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Kvinnor i fertil ålder

När det är nödvändigt att administrera radioaktiva substanser till kvinnor i fertil ålder, skall alltid information om graviditet inhämtas. Alla kvinnor med utebliven menstruationsperiod skall anses vara gravida tills motsatsen har bevisats. I osäkra fall är det viktigt att stråldosen minimeras så långt som möjligt med hänsyn till vad som behövs för att uppnå tillfredsställande bildresultat. Alternativa undersökningsmetoder utan joniserande strålning skall övervägas.

Amning

Det är inte känt huruvida ioflupan (^{123}I) utsöndras i modersmjölk. Innan ett radioaktivt läkemedel administreras till en ammande kvinna, skall det därför övervägas om undersökningen rimligen kan uppskjutas tills kvinnan har upphört med amning samt om lämpligaste radiofarmakon har valts med avseende på utsöndring av aktivitet i modersmjölk. Om tillförsel anses nödvändig, skall amning upphöra i 3 dagar och modersmjölkersättning användas. Under denna tid skall modersmjölken pumpas ut med regelbundna intervall och den utpumpade mjölken skall kasseras.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts. Inga data finns tillgängliga.

Trafik

DaTSCAN har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Följande biverkningar har noterats för DaTSCAN:

Tabellsammanfattning av biverkningar

Biverkningarnas frekvens definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighet

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: ökad aptit

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: yrsel, myrkrypningar (parestesi), dysgeusi

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: yrsel

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Erytem, pruritus, utslag, urtikaria, hyperhidros

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: Dyspné

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: illamående, muntorrhet

Ingen känd frekvens: kräkningar

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Sänkt blodtryck

Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället

Mindre vanliga: smärta vid injektionsstället (intensiv smärta eller brännande känsla efter administrering i små vener)

Ingen känd frekvens: värmekänsla

Exponering för joniserande strålning är kopplad till uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 4,63 mSv när den maximalt rekommenderade aktiviteten på 185 MBq administreras, förväntas sannolikheten vara låg för att dessa biverkningar ska inträffa.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Vid överdos av radioaktivitet skall frekvent urinerings och tarmtömning uppmuntras för att minimera stråldosen till patienten. Vid detta förfarande skall försiktighet iakttas för att undvika kontamination från radioaktivitet som elimineras från patienten.

Farmakodynamik

På grund av de låga kvantiteter ioflupan som injiceras, förväntas inga farmakologiska effekter efter intravenös tillförsel av DaTSCAN med rekommenderad dosering.

Verkningsätt

Ioflupan är en kokainanalog. Studier på djur har visat att ioflupan binder med hög affinitet till presynaptiska dopamintransportörer och därför kan radioaktivt ioflupan (^{123}I) användas som surrogatmarkör för att undersöka integriteten av dopaminerga nigrostriatala neuron. Ioflupan binds också till serotonintransportörer på 5-HT-neuron med lägre (ca 10-faldig) bindningsaffinitet.

Erfarenhet av andra typer av tremor än essentiell tremor saknas.

Klinisk effekt

Kliniska studier på patienter med Lewy Body-demens

I en pivotal klinisk prövning som innefattade bedömning av 288 patienter, fördelade på Lewy Body-demens (DLB) (144 patienter), Alzheimers sjukdom (124 patienter), vaskulär demens (9 patienter) eller annan typ av demens (11 patienter), jämfördes resultaten av en oberoende, blindad visuell granskning av DaTSCAN-bilderna

med den kliniska diagnos som ställts av läkare med erfarenhet av demensbehandling och -diagnostik. Klinisk kategorisering till respektive demensgrupp baserades på en standardiserad och allsidig klinisk och neuropsykiatrisk bedömning. Värdena för sensitiviteten hos DaTSCAN i fråga om att skilja sannolik DLB från annan typ av demens än DLB låg i intervallet 75,0 % till 80,2 % och för specificiteten i intervallet 88,6 % till 91,4 %. Det positivt prediktiva värdet låg i intervallet 78,9 % till 84,4 % och det negativt prediktiva värdet i intervallet 86,1 % till 88,7 %. Analyser där både möjliga och sannolika DLB-patienter jämfördes med patienter med annan typ av demens än DLB uppvisade värden för sensitiviteten hos DaTSCAN i intervallet 75,0 % och 80,2 % och för specificiteten i intervallet 81,3 % till 83,9 %, när möjliga DLB-patienter räknades in bland patienter med annan typ av demens än DLB. Sensitiviteten varierade mellan 60,6 % och 63,4 % och specificiteten mellan 88,6 % och 91,4 %, när möjliga DLB-patienter räknades som DLB-patienter.

Kliniska studier som visar användandet av semikvantitativ information som ett komplement i tolkningen av bilderna

Tillförlitligheten av att använda semikvantitativ information i tillägg till den visuella tolkningen av bilderna, analyserades i fyra kliniska studier där sensitivitet, specificitet och total noggrannhet mellan de två metoderna för bildtolkning jämfördes. I de fyra studierna (totalt n=578), användes CE-märkt DaTSCAN mjukvara för semikvantifiering. Skillnaden (dvs förbättringen när man adderade semikvantitativ information till den visuella tolkningen) blev för sensitivitet mellan 0,1% och 5,5%, för specificitet mellan 0,0% och 2,0%, och för total noggrannhet mellan 0,0% och 12,0%.

Den största av dessa fyra studier utvärderade retrospektivt totalt 304 DaTSCAN undersökningar från tidigare utförda fas 3 eller 4 studier, som inkluderade patienter med en klinisk diagnos på parkinsons sjukdom, icke-parkinsons sjukdom (mestadels ET), sannolik Lewy Body-demens, och non-Lewy Body-demens (huvudsakligen alzheimers sjukdom). Fem specialister i nuklearmedicin som hade begränsad erfarenhet av tolkning av DaTSCAN bilder, utvärderade bilderna i 2 omgångar (separat och kombinerat med semikvantitativ data från DaTQUANT 4.0 mjukvara) med åtminstone 1 månad emellan. Dessa resultat jämfördes med patienternas 1 till 3 års uppföljningsdiagnos för att utvärdera den diagnostiska noggrannheten. Förbättringen i sensitivitet och specificitet [med 95% konfidensintervall] blev 0,1% [- 6,2%, 6,4%] och 2,0% [-3,0%, 7,0%]. Dessutom, blev resultatet av den kombinerade bildtolkningen förknippat med en ökad tilltro till resultaten bland användarna.

Farmakokinetik

Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ioflupan (^{123}I) försvinner snabbt från blodet efter intravenös injektion; endast 5 % av tillförd aktivitet finns kvar i blodet 5 minuter efter injektion.

Organupptag

Upptaget i hjärnan är snabbt och uppgår till ca 7 % av injicerad aktivitet 10 min efter injektion och reduceras till 3 % efter 5 timmar. Omkring 30 % av hela aktiviteten i hjärnan kan tillskrivas upptag i striatum.

Eliminering

Fyrtioåtta timmar efter injektion har ca 60 % av tillförd radioaktivitet utsöndrats i urinen, medan ca 14 % har utsöndrats i feces.

Absorberad dos och effektiv dos

Jod-123 har en fysikalisk halveringstid på 13,2 timmar. Den sönderfaller med emission av gammastrålning med en huvudsaklig energi på 159 keV och röntgenstrålning på 27 keV.

Den absorberade stråldosen i olika organ hos en normalviktig (70 kg) vuxen patient efter en intravenös injektion av ioflupan (^{123}I) redovisas i tabellen nedan. De angivna värdena förutsätter urinblåsetömning med 4,8 timmars intervall och adekvat thyreoideablockering. (Jod-123 är en känd emittent av Auger-elektroner). Frekvent urinblåsetömning skall uppmuntras efter dosintaget för att minimera strålningsexponering.

Målorgan	Absorberad stråldos $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$
Binjurar	17,0
Benytor	15,0
Hjärna	16,0
Bröst	7,3
Gallblåsevägg	44,0
Magtarmkanalen	12,0
• Magvägg	26,0
• Tunntarmsvägg	59,0
• Tjocktarmsvägg	57,0

• Övre tjocktarmsvägg	62,0
• Nedre tjocktarmsvägg	
	32,0
	13,0
Hjärtvägg	85,0
Njurar	42,0
Lever	8,9
Lungor	9,4
Muskler	18,0
Esofagus	17,0
Äggstockar	9,3
Bukspottkörtel	41,0
Röd benmärg	5,2
Spottkörtlar	26,0
Hud	6,3
Mjälte	9,4
Testiklar	6,7
Tymus	35,0
Sköldkörtel	14,0
Urinblåsevägg	10,0
Livmoder	
Övriga organ	
Effektiv dos (μSv/MBq)	25

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)

Effektiv dos efter administrering av en 185 MBq DaTSCAN-injektion är 4,63 mSv (för en 70 kg person). Ovanstående data gäller vid normal farmakokinetik. När njur- eller leverfunktionen är nedsatt kan den effektiva dosen och stråldosen till organen öka.

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data för ioflupan visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, enstaka och upprepade doser, toxicitet, genotoxicitet.

Studier av reproduktionstoxicitet och bedömning av den karcinogena potentialen hos ioflupan har inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml lösning innehåller ioflupan (^{123}I) 74 MBq vid referenstidpunkt (0,07 till 0,13 $\mu\text{g/ml}$ ioflupan).

En 2,5 ml-endosflaska innehåller 185 MBq ioflupan (^{123}I) (specifikt aktivitetsområde 2,5 till $4,5 \times 10^{14}$ Bq/mmol) vid referenstidpunkt.

En 5 ml-endosflaska innehåller 370 MBq ioflupan (^{123}I) (specifikt aktivitetsområde 2,5 till $4,5 \times 10^{14}$ Bq/mmol) vid referenstidpunkt.

Hjälpämne/-n med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 39,5 g/l etanol.

Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra

Natriumacetat

Etanol

Vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2,5 ml flaska: 7 timmar efter referenstidpunkten som står angiven på etiketten.

5 ml flaska: 20 timmar efter referenstidpunkten som står angiven på etiketten.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Allmän varning

Föreskrivna säkerhetsåtgärder för hantering av radioaktivt material skall iakttas.

Kassering

Efter användning skall allt material som använts vid beredning och administrering av radiofarmaka, inkluderat oanvänd produkt och dess förpackning, saneras och hanteras som radioaktivt avfall och kasseras enligt gällande föreskrifter. Kontaminerat material kasseras som radioaktivt avfall enligt föreskrivna rutiner.

Instruktion för beredning av radiofarmaka

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 74 MBq/ml Klar, färglös lösning

1 x 2,5 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF

1 x 5 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF