

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valmisteyhdistelmä sisältää kaksi eri pulloa: Injektiopullo 1 ja injektiopullo 2

Injektiopullo 1 sisältää 0,23 mg tetrofosmiinia tetrofosmiini(bis)tetrafluoriboraattina.

Injektiopullo 2 sisältää 2,5 ml natriumvetykarbonaattiliuosta (0,2 M).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Radionuklidi ei ole osa valmisteyhdistelmää.

3 LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Injektiopullo 1: valkoinen tai lähes valkoinen jauhe

Injektiopullo 2: kirkas, väritön liuos

Radioleimausta varten natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuoksella

4 KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Se on tarkoitettu aikuisille.

Pediatriset potilaat, ks. kohta 4.2.

Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuoksella leimauksen jälkeen saatua teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinia käytetään seuraaviin tarkoituksiin:

Sydänlihaksen kuvantaminen

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini on sydänlihaksen perfuusioon käytetty aine, jota käytetään apuaineena sydänlihaksen iskemian ja/tai sydäninfarktin diagnoosia ja paikantamista varten.

Potilailla, joille tehdään sydänlihaksen perfuusioskintigrafia, EKG-tahdistettua SPECT-tutkimusta voidaan käyttää vasemman kammion toiminnan arviointiin (vasemman kammion ejektiofraktio ja seinämän liike).

Rintakasvaimen kuvantaminen

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinia käytetään apuna pahanlaatuisiksi epäiltyjen rintaleesioiden alkuarvioinneissa, kun muut suositellut tutkimukset (esim. palpointi, mammografia tai vaihtoehtoiset kuvantamismodaliteetit ja/tai sytologia) eivät ole tuoneet ratkaisua taudinmääritykseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Annostus voi vaihdella riippuen gammakameran ominaisuuksista ja rekonstruktiovaliteeteista. Paikallisia diagnostisia referenssimääriä (DRL, Diagnostic Reference Levels) suurempien aktiivisuusmäärien injisointi on perusteltava.

Suosittelava aktiivisuusalue laskimoon annettuna aikuiselle potilaalle, jonka paino on keskimääräinen (70 kg) on:

Sydänlihaksen kuvantaminen

Sydänlihaksen iskemian diagnoosia ja paikantamista varten (käyttämällä planaarisia tai SPECT-tekniikoita) ja vasemman kammion toiminnan arviointia varten EKG-tahdistettua SPECT-tutkimusta käytettäessä tavanomainen toimenpide sisältää kaksi laskimoon annettavaa teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini-injektiota, joista yksi annetaan huippurasituksen aikana ja toinen levossa. Näiden kahden annon järjestys voi olla joko lepo ensin ja rasitus sitten, tai rasitus ensin ja lepo sitten.

Kun lepo- ja rasitusinjektiot annetaan samana päivänä, toista annosta varten annetun aktiivisuuden pitäisi saada aikaan sydänlihaksen laskentayksiköiden määrä, joka on vähintään kolminkertainen ensimmäisestä annoksesta peräisin olevaan jäännösaktiivisuuteen verrattuna. Suositeltava aktiivisuusalue ensimmäiselle annokselle on 250–400 MBq; suositeltava aktiivisuusalue toiselle annokselle, joka annetaan vähintään tuntia myöhemmin, on 600–800 MBq. Tutkimuksissa, joissa käytetään EKG-tahdistettua SPECT-menetelmää, on aiheellista käyttää aktiivisuuksia, jotka ovat näiden alueiden yläpäässä.

Kun lepo- ja rasitusinjektiot annetaan eri päivinä, kummankin teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinin suositeltava aktiivisuusalue on 400–600 MBq. Isokokoisempia henkilöitä koskeissa tutkimuksissa (esimerkiksi tutkittavilla on keskivartalolihavuutta tai naisilla on suuret rinnat) ja tutkimuksissa, joissa käytetään EKG-tahdistettua SPECT-menetelmää, on aiheellista käyttää aktiivisuuksia, jotka ovat näiden alueiden yläpäässä.

Sydänlihaksen rasitus- ja lepokuvantamistutkimuksissa, tehtiinpä nämä yhden tai kahden vuorokauden aikana, kokonaisaktiivisuuden tulisi olla enintään 1200 MBq.

Apuaineena sydäninfarktin diagnoosissa ja paikantamisessa riittää yksi teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini-injektio (250–400 MBq) levossa.

Rinnan kuvantaminen

Epäiltyjen rintaleesioiden diagnoosia ja paikantamista varten suositeltava toimenpide sisältää yhden 500–750 MBq:n teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini-injektion laskimoon annettuna. Injektio tulisi mieluiten antaa jalan laskimoon tai muuhun kohtaan kuin käsivarsi, epäillyn rintaleesion puolella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava huolellisesti, koska nämä potilaat voivat mahdollisesti altistua suuremmalle määrälle säteilyä.

Maksan vajaatoiminta

Yleensä ottaen on oltava varovainen valittaessa aktiivisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa. Yleensä on aloitettava annosalueen matalammasta päästä.

Pediatriset potilaat

Käyttöä lapsilla ja nuorilla on harkittava huolellisesti kliinisten tarpeiden perusteella ja arvioiden riski-hyöty-suhde tässä potilasryhmässä. Lapsille ja nuorille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppiäketieteen yhdistyksen (EANM) pediatrien potilaiden annostuskortin suositusten mukaan; lapsille ja nuorille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea kertomalla lähtötason aktiivisuus (mitattu laskentaa varten) alla olevassa taulukossa annetuilla painoilla vastaavilla kertoimilla.

$A \text{ [MBq] Annettu} = \text{Lähtötason aktiivisuus} \times \text{kerroin}$

Lähtötilanteen aktiivisuus on 63 MBq syöpähakuisena aineena. Sydämen kuvantamisessa lähtötason minimiaktiivisuus on 42 MBq ja maksimiaktiivisuus 63 MBq kahden päivän protokollassa, sekä levossa että rasiuksessa. Yhden päivän sydämen kuvantamisen protokollassa lähtötason aktiivisuus on 28 MBq levossa ja 84 MBq rasiuksessa. Minimaktiivisuus kaikissa kuvantamistutkimuksissa on 80 MBq.

Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52–54	11,29
14	3,57	34	7,72	56–58	12,00
16	4,00	36	8,00	60–62	12,71
18	4,43	38	8,43	64–66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Kuvan ottaminen

Sydänlihaksen kuvantaminen

Planaarinen tai mieluiten SPECT-kuvantaminen on aloitettava aikaisintaan 15 minuutin kuluttua injektiosta.

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinin pitoisuuden muuttumisesta tai uudelleen jakautumisesta sydänlihaksessa ei ole näyttöä. Näin ollen kuvia voidaan ottaa vähintään neljän tunnin ajan injektion jälkeen.

Planaarista kuvantamista varten on otettava standardinäkyvät (anteriorinen, LAO 40° – 45°, LAO 65° – 70° ja/tai vasen lateraalinen).

Rinnan kuvantaminen

Rinnan kuvantaminen aloitetaan optimaalisesti 5–10 minuuttia injektion jälkeen niin, että potilas on vatsallaan ja rinta riippuu / rinnat riippuvat vapaasti. Suositellaan erityistä kuvantamissohvaa, joka on suunniteltu rinnan kuvantamiseen isotooppilääketieteen keinoin. Lateraalinen kuva rinnasta, jossa epäillä olevan leesioita, on otettava niin että kameran etupuoli on mahdollisimman lähellä rintaa.

Potilas on sijoitettava sitten uuteen asentoon, jotta saadaan lateraalinen kuva riippuvasta vastakkaisesta rinnasta. Sitten voidaan ottaa anteriorinen kuva selinmakuulla, jolloin potilas pitää käsivarsiaan pänsä takana.

Ks. kohdasta 4.4 potilaan valmistelu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai merkkiaineen sisältävän radiofarmaseuttisen valmisteen muille komponenteille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Yliherkkyyden mahdollisuus, anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien, on aina otettava huomioon. Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen antaminen on keskeytettävä heti ja tarvittaessa on aloitettava laskimonsisäinen hoito. Jotta hätätilanteissa voidaan ryhtyä välittömästi toimiin, tarvittavien lääkevalmisteiden ja tarvikkeiden, kuten endotrakeaaliputki ja ventilaattori, on oltava heti käytettävissä.

Yksilöllinen hyöty-riski-perustelu

Potilaan altistaminen säteilylle on aina pystyttävä perustelevaan potilaskohtaisesti todennäköisen hyödyn perusteella. Potilaalle on aina annettava pienin mahdollinen aktiivisuus, joka riittää tarvittavan diagnostisen tiedon saamiseen.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Hyöty-riskisuhdetta on harkittava näillä potilailla erityisen huolellisesti, sillä he saattavat altistua tavallista korkeammalle säteilylle.

Pediatriset potilaat

Katso kohdasta 4.2 tietoja käytöstä lapsilla.

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen alkua ja häntä tulee kehottaa virtsaamaan mahdollisimman usein tutkimuksen jälkeisten ensimmäisten tuntien aikana säteilyaltistuksen vähentämiseksi.

Sydänlihaksen kuvantaminen

Potilaita on pyydetävä paastoamaan yön yli tai nauttimaan vain kevyt aamiainen toimenpidepäivän aamuna.

Rinnan kuvantaminen

Potilaan ei tarvitse paastota ennen injeksiota.

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinikuvien tulkinta

Kaikkia rintaleesioita, joiden läpimitta on alle 1 cm, ei välttämättä havaita skintimammografialla, koska teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinin herkkyys näiden leesioiden havaitsemisen suhteen on 36 % histologiseen diagnoosiin verrattuna. Negatiivinen tutkimustulos ei sulje pois rintasyöpää erityisesti leesioiden ollessa näin pieniä.

Tehoa kainalon leesioiden tunnistamisessa ei ole osoitettu. Näin ollen skintimammografialla ei ole käyttöaihetta rintasyövän levinneisyysasteen määrittämisessä.

Erityisvaroitukset

Sydämen rasisuskintigrafiassa on huomioitava ergometrisen tai farmakologisen rasituksen induktioon liittyvät yleiset vasta-aiheet ja varotoimet.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) natriumia per pullo, eli käytännössä natriumin määrä on merkityksetön.

Ympäristöriskeihin liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muodollisia tutkimuksia Tetrofosmin ROTOP -valmisteen yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini annettiin samanaikaista lääkitystä saaville potilaille. Sydänlihakseen ja/tai verenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet, esimerkiksi beetasalpaajat, kalsiumantagonistit tai nitraatit, saattavat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia sepelvaltimotautien diagnostiikassa. Tästä syystä kuvantamistuloksia tulkittaessa on huomioitava potilaan samanaikainen lääkitys.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Kun on tarkoitus antaa radioaktiivisia lääkkeitä naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tärkeää määrittää, onko tämä raskaana. Jokaisen naisen, jolta kuukautiset ovat jääneet väliin, on oletettava olevan raskaana, ellei toisin todisteta. Jos mahdollisesta raskaudesta on epäilyksiä (jos naiselta ovat jääneet kuukautiset väliin, jos kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa ei käytetä säteilyä (mikäli tällaisia on).

Raskaus

Tetrofosmin ROTOP on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Tällä valmisteella ei ole tehty eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi. Raskaana oleville naisille suoritettuihin radionukliditoimenpiteisiin liittyy myös säteilyannos sikiölle. Tetrofosmiini (^{99m}Tc) 250 MBq annoksen antaminen raskauden aikana, jota seuraa annos 750 MBq levossa, saa aikaan kohtuun imeytyneen annoksen 8,1 mGy. Säteilyannosta yli 0,5 mGy (vastaa vuosittaisen taustasäteilyn aiheuttamaa altistusta) pidettäisiin mahdollisena riskinä sikiölle.

Imetys

Ennen kuin radioaktiivista lääkettä annetaan imettävälle äidille, on harkittava radionuklidin antamisen viivästyttämistä, kunnes äiti on lopettanut imetyksen, ja sopivimman radioaktiivisen lääkkeen valintaa, ottaen huomioon aktiivisuuden erittyminen äidinmaitoon.

Ei tiedetä, erittyykö teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini ihmisen rintamaitoon. Näin ollen, jos antamista pidetään välttämättömänä, rintaruokinta on vaihdettava pulloruokintaan vähintään 12 tunnin ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän valmisteen käytön jälkeen ei odoteta vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinin tiedetään aiheuttavan seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmäluokitus	Hyvin harvinainen (vähemmän kuin 1/10 000)
Immuunijärjestelmä	Kasvojen turvotus, yliherkkyysoireet, allerginen reaktio, anafylaktinen reaktio
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus, metallin maku, haju- ja makuhäiriöt
Verisuonisto	Punastuminen, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu, pahoinvointi, polttava tunne suussa
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma, kutina, punoittava ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lämmön tunne
Tutkimukset	Valkosolujen määrä suurentunut

Jotkin reaktiot viivästyivät ja ilmenivät vasta useita tunteja teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinin annon jälkeen. Yksittäisiä vakavia reaktioita on ilmoitettu, mukaan lukien anafylaktinen reaktio (alle 1 / 100 000) ja vaikea allerginen reaktio (yksi ilmoitus).

Koska annettavan aineen määrä on hyvin pieni, suurin riski aiheutuu säteilystä. Altistuminen ionisoivalle säteilylle liittyy syövän induktioon ja mahdollisten perinnöllisten vikojen kehittymiseen.

Koska efektiivinen annos on 7,3 mSv kun maksimaalinen suositeltu aktiivisuus 1200 MBq annetaan, näiden haittatahtumien ilmenemisen odotetaan olevan epätodennäköistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden, haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-0034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Mikäli tapahtuu säteilyn yliannostus teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinilla, potilaaseen imeytynyttä annosta on vähennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidin eliminaatiota kehosta usein tapahtuvan virtsaamisen ja ulostamisen avulla. Saattaa olla hyödyllistä arvioida annettu efektiivinen annos.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, sydän ja verisuonet, teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini, ATC-koodi: V09GA02.

Farmakologisia vaikutuksia ei odoteta sen jälkeen kun teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini annetaan laskimoon suositeltuna annoksena. Koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet, että teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinin sisäänotto sydänlihakseen on suorassa suhteessa sepelvaltimon verenkiertoon. Tämä vahvistaa kompleksin tehokkuuden kuvantamisaineena sydänlihaksen perfuusiotutkimuksissa.

EKG-tahdistetulla sydänlihaksen perfuusioskintigrafialla saatujen kliinisten kokemusten perusteella tätä menetelmää voidaan käyttää seuraamaan muutoksia (tai pysyvyyttä) vasemman kammion toiminnassa ajan mittaan. Tällaisen sarja-arvioinnin luotettavuuden odotetaan olevan samanlainen kuin muilla yleisesti käytetyillä mittaustekniikoilla (esim. EKG-tahdistettu ”blood-pool”-skintigrafia).

Eläimillä saadut rajalliset tiedot osoittavat, että teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini kertyy rintakasvainsoluihin.

Kliininen teho

(^{99m}Tc) -tetrofosmiinin diagnostista käyttöarvoa on tutkittu useissa tutkimuksissa.

Sydänlihaksen perfuusioskintigrafia: Monikeskustutkimuksessa, jossa oli 252 potilasta, joilla epäiltiin sepelvaltimotautia, potilaille tehtiin kuvantaminen rasiuksessa ja levossa Tc-99m-tetrofosmiinilla käyttäen kahta erillistä radioleiman injektiota 4 tunnin välein saman vuorokauden aikana. Planaarikuvat otettiin. Koronaariangiografiaa käytettiin referenssistandardina. Tc-99m-tetrofosmiinin herkkyys oli 77 %, spesifisyys 58 %, positiivinen ennustearvo 89 % ja negatiivinen ennustearvo 37 %.

Skintimammografia:

Prospektiivisessa tutkimuksessa, jossa oli 137 potilasta, joilla oli epäilyttäviä leesioita mammografiassa ja/tai suuren resoluution ultraäänitutkimuksessa, Tc-99m-tetrofosmiinilla tehdyn skintimammografian herkkyys oli 90 %, spesifisyys 80 %, positiivinen ennustearvo 71 % ja negatiivinen ennustearvo 93 % planaarisen kuvantamisen suhteen, ja vastaavasti 93 %, 76 %, 68 % ja 95 % SPECT:n suhteen.

Pediatriset potilaat

On vain vähän raportteja Tc-99m:n käytöstä lapsilla, nämä raportit liittyvät useimmiten synnynnäisiin sydänvikoihin ja Kawasakin tautiin. Proyo et al. esittivät tapauselostuksen 14-vuotiaasta pojasta, jolla havaittiin rasiuksessa sydänlihassilta koronaariangiografiassa ja tämä vahvistettiin sydänlihaksen perfuusio kuvantamisessa annoksella 430 MBq (^{99m}Tc)-tetrofosmiinia levossa ja rasiuksessa. Kirjoittajat esittävät päätelmänään, että sydänlihassilta on harvinaisen ja tärkeä erotusdiagnosi rasiusrintakivun kaltaiselle kivulle lapsuudessa, jos kyseessä ei ole hypertrofinen kardiomyopatia. Ekman-Joelsson et al. raportoivat tuloksia sydänlihaksen perfuusioskintografiasta, joka suoritettiin Tc-99m-tetrofosmiinilla 4–15 vuotta leikkauksen jälkeen 12 potilaalla, joilla oli keuhkovaltimoläpän umpeuma. Perfuusiovikoja näkyi 9 lapsella 12:sta. Mostafa et al. vahvistivat, että Tc-99m-tetrofosmiini on tarkka ei-invasiivinen diagnostinen menetelmä sydänlihaksen perfuusiovikojen havaitsemiseen potilailla, joilla on Kawasakin tauti, ja ennen sepelvaltimon ohitusleikkausta ja sen jälkeen. Kashyap et al. arvioivat sydänlihaksen perfuusioskintigrafian sopivuutta ja tuloksia Tc-99m-tetrofosmiinilla tai tallium-201:lla 84 lapsella, joilla oli Kawasakin tauti. Kirjoittajat havaitsivat palautuvia perfuusiovikoja 12 potilaalla ja päättelivät, että palautuvia perfuusiovikoja havaitaan oireettomilla potilailla, joilla on Kawasakin tauti. Lim et al. tutkivat liikuntaan liittyvän sydänlihaksen perfuusiorasitustestin turvallisuutta ja hyödyllisyyttä Tc-99m-tetrofosmiinilla 11 lapsella, joilla oli anamneesissa Kawasakin tauti. Radioisotoopin injektioon ei liittynyt haittatapahtumia. Kymmenellä 11 potilaasta kokeet olivat normaalit. Yhdellä tutkittavalla, joilla on epänormaali skannaus, ilmeni minimaalinen (2 %) kiinteä vika vasemman kammion seinämässä. Kirjoittavat esittävät päätelmänään, että rasiuksen yhteydessä tehtävä sydänlihaksen perfuusio on turvallinen ja hyödyllinen menetelmä sydänlihaksen perfuusion arvioimisessa yhteistyöhaluisilla lapsilla, joilla on anamneesissa Kawasakin tauti, ja on hyödyllinen lisä tavanomaisiin menetelmiin ositettaessa sepelvaltimotaudin riskiä sellaisilla potilailla. Fu et al. osoittivat, että 2D-kaiku ja Tc-99m-tetrofosmiini eivät vastanneet toisiaan hyvin 28 lapsella, samoin dipyridamoli-rasitus-Tc-99m-tetrofosmiini-SPECT-kuvaus ja koronaariangiografia eivät vastanneet toisiaan hyvin 29 lapsella, joilla oli Kawasakin tauti.

Yhteenvetona, Tc-99m-tetrofosmiinia käytetään valituissa käyttöaiheissa lapsilla, ja se antaa lisätietoja, jotka täydentävät muita diagnostisia menetelmiä. Tc-99m-tetrofosmiinikuvauksen mahdollinen hyöty lapsilla on tarkasti tasapainotettava mahdollisen säteilyaltistuksen riskin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Kertyminen elimiin

Kertyminen sydänlihakseen on nopea, maksimi on noin 1,2 % injektoidusta annoksesta, ja se säilyy riittävän kauan, jotta sydänlihas voidaan kuvata planaari- tai SPECT-tekniikoilla aikavälillä 15 minuuttia – korkeintaan 4 tuntia antamisen jälkeen.

Eliminaatio

Teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiini poistuu nopeasti verestä laskimoon annetun injektion jälkeen; alle 5 % annetusta aktiivisuudesta säilyy veressä kun injektiosta on kulunut 10 minuuttia. Taustapuhdistuma keuhkoista ja maksasta on nopeaa, ja aktiivisuus alenee näissä elimissä liikunnan jälkeen, sekvestraatio on tehostunut luustolihasessa. Noin 66 % injektoidusta aktiivisuudesta erittyy 48 tunnin sisällä injektion jälkeen, noin 40 % erittyy virtsaan ja 26 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutit toksisuustutkimukset, joissa käytettiin teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinia annoksina, jotka olivat noin 1050 kertaa suurempia kuin ihmisen suurin kerta-annos, eivät viitanneet kuolleisuuteen tai mihinkään merkittäviin toksisuuden merkkeihin rotissa tai kaneissa. Toistuvan annoksen tutkimuksissa havaittiin joitakin merkkejä toksisuudesta kaneissa, mutta vasta kun kumulatiivinen annos ylitti 10 000 kertaa ihmisen maksimaalisen kerta-annoksen. Näitä annoksia saaneilla rotilla ei ollut merkittävää näyttöä toksisuudesta. Lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Tetrofosmiinilla ei ole in vitro- tai in vivo -kokeissa osoitettu mutageenisia vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiopullo 1:

Tina(2)klorididihydraatti
Dinatriumsulfosalisylaattihydraatti
Natriumglukonaatti
Mannitoli

Injektiopullo 2:

Natriumvetykarbonaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

6.3 Kesto aika

Pakatun valmisteen kesto aika on 12 kuukautta.

Radioleimauksen jälkeen 12 tuntia säilytettynä alle 25 °C.

Radiokemiallinen käytön aikainen stabiilius radioleimauksen jälkeen on osoitettu yhden työpäivän ajaksi. Mikrobiologiselta näkökannalta katsoen, ellei radioleimausmenetelmä ja laimennus estä mikrobiologisen kontaminaation riskiä, valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2 °C–8°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen radioleimauksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten säädösten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Nimelliskooltaan 10 ml:n injektiopullot (lasi, tyyppi I, Ph. Eur.), suljettu synteettisestä kumista tehdyllä tulpalla ja alumiinikannella, jossa on repäisysinetti.

Tetrofosmin ROTOP toimitetaan valmisteyhdistelmänä, joka sisältää kaksi injektiopulloa, joita ei voi käyttää erikseen.

Pakkauskoko: 2 valmisteyhdistelmää (pullo 1 ja pullo 2)

5 valmisteyhdistelmää (pullo 1 ja pullo 2)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmis ja radioleimattu valmiste on kirkas, väritön liuos.

Yleinen varoitus

Radioaktiivisia lääkkeitä saa vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutettu henkilö erityisissä kliinisissä tiloissa. Niiden vastaanottaminen, säilytys, käyttö, kuljetus ja hävittäminen ovat säädösten ja/tai valvontaviranomaisen asianmukaisten lupien alaisia.

Radioaktiiviset lääkkeet on valmistettava tavalla, joka tyydyttää sekä säteilyturvallisuuden että radioaktiivisten lääkkeiden laatuvaatimukset. On ryhdyttävä asianmukaisiin aseptisiin varotoimiin.

Pullon sisältö on tarkoitettu käytettäväksi vain teknetium (^{99m}) tetrofosmiinin injektion valmistukseen ja sitä ei saa antaa suoraan potilaalle käymättä ensin läpi valmistelevaa toimenpidettä.

Ks. kohdasta 12 ohjeet tämän lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ja radioleimaamisesta ennen antoa.

Jos missään vaiheessa valmistelun aikana tämän pullon eheys heikkenee, sitä ei saa käyttää.

Antotoimenpiteet on suoritettava tavalla, joka aiheuttaa lääkevalmisteen kontaminaation ja käyttäjien säteilyaltistuksen mahdollisimman pienen riskin. Riittävä suojaus on pakollinen.

Valmisteyhdistelmän sisältö ennen käyttövalmiiksi saattamista ja radioleimausta ei ole radioaktiivinen. Kuitenkin sen jälkeen kun natriumperteknetaatti(^{99m}Tc), Ph. Eur. lisätään, lopullinen valmiste on suojattava riittävästi.

Radioaktiivisten lääkkeiden antaminen saa aikaan toisille henkilöille riskejä, jotka aiheutuvat ulkoisesta säteilystä tai virtsan roiskumisen tai oksentamisen aiheuttamasta saastumisesta. Näin ollen on suojauduttava säteilystä asianmukaisesti kansallisten säädösten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Saksa
Puhelin: +49 351 26 31 02 10
Faksi: +49 351 26 31 03 13
sähköposti: service@rotop-pharmaka.de

8 MYYNTILUVAN NUMERO

34458

**9 MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.06.2018

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.2022

11 DOSIMETRIA

Teknetium (^{99m}Tc) tuotetaan ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generaattorilla ja se lähettää hajotessaan gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energia on 140 keV. ^{99m}Tc -teknetiumin puoliintumisaika ^{99}Tc -teknetiumiksi on 6,02 tuntia. Pitkän puoliintumisaikansa (2,13 x 10⁵ vuotta) vuoksi ^{99}Tc -teknetiumia voidaan pitää käytännöllisesti katsoen pysyvänä.

Arvioidut imeytyneet säteilyannokset keskimääräiselle aikuiselle potilaalle (70 kg) teknetium (^{99m}Tc)-tetrofosmiinin injektioista laskimoon ICRP 128:n ja Anderssonin et al. 2014 julkaisun mukaan luetellaan alla olevissa taulukoissa. Andersson et al. käyttivät aikuisten efektiivisen annoksen laskemiseksi laskennallisia vokselifantomeita ja painotustekijöitä ICRP-julkaisuista 110 ja 103.

Levossa oleva potilas	Absorboitunut annos annetun radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Elin					
Lisämunuaiset	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Virtsarakko	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Luun pinta	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Aivot	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Rinta	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Sappirakon seinämä	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Maha-suolikanavan sisältö					
Mahan seinämä	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Ohutsuolen seinämä	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Paksusuolen seinämä	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Paksusuolen yläosan seinämä	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Paksusuolen alaosan seinämä	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Sydämen seinämä	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Munuaiset	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Maksa	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Keuhkot	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016

Lihakset	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Ruokatorvi	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Munasarjat	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Haima	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Punainen luuydin	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Iho	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Perna	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Kivekset	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Kateenkorva	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Kilpirauhanen	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Virtsarakon seinämä	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Kohtu	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Muut elimet	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Rasitus	Absorboitunut annos annetun radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Elin					
Lisämunuaiset	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Virtsarakko	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Luun pinta	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Aivot	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Rinta	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Sappirakon seinämä	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Maha-suolikanavan sisältö					
Mahan seinämä	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Ohutsuolen seinämä	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Paksusuolen seinämä	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Paksusuolen yläosan seinämä	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Paksusuolen alaosan seinämä	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Sydämen seinämä	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Munuaiset	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Maksa	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Keuhkot	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Lihakset	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Ruokatorvi	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Munasarjat	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Haima	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Punainen luuydin	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Iho	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Perna	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022

Kivekset	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Kateenkorva	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Kilpirauhanen	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Virtsarakon seinämä	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Kohtu	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Muut elimet	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Sydämen kuvantaminen: Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini annetaan kahtena laskimonsisäisenä injektiona, joko lepo ensin ja rasitus sitten, tai rasitus ensin ja lepo sitten. Suositeltava aktiivisuusalue ensimmäiselle annokselle on 250–400 MBq; suositeltava aktiivisuusalue toiselle annokselle, joka annetaan vähintään tuntia myöhemmin, on 600–800 MBq.

Efektiivinen annos maksimiannoksen 800 MBq antamisen jälkeen levossa on 5,0 mSv (70 kg painavalle aikuispotilaalle) ja 4.6 mSv rasituksessa.

Jos käytetään suurinta suositeltua aktiivisuutta 1200 MBq yhden tunnin sisällä, on efektiivinen annos 7,3 mSv.

Rinnan kuvantaminen: Efektiivinen annos maksimiannoksen 750 MBq antamisen jälkeen on 4,7 mSv (70 kg painavalle aikuispotilaalle).

12 RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Aine on vedettävä ruiskuun aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos on vedettävä tulpan läpi käyttäen kerta-annosruiskua, jossa on sopiva suojuus, ja kertakäyttöistä steriiliä neulaa, tai käyttäen hyväksyttyä automaattista järjestelmää.

Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

Toime nvide teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiinin injektioon valmistautumista varten:

Tetrofosmin ROTOP on kahden pullon yhdistelmävalmiste.

Injektiopullo 1 sisältää kuiva-aineen, joka annetaan laskimoon sen jälkeen kun se on saatettu käyttövalmiiksi 0,5 ml:lla injektiopullon 2 liuosta ja tämän jälkeen radioleimattu natriumperteknetaattiliuoksella. Älä sekoita injektiopullon 2 ja natriumperteknetaattiliuoksen järjestystä, koska tämä johtaa leimaustehokkuuden huononemiseen.

Noudata aina aseptisia työtapoja.

- Aseta pullo 1 sopivaan suojasäiliöön ja puhdista injektiopullon 1 ja injektiopullon 2 kumikalvo pyyhkimällä sitä sopivalla alkoholiliuoksella.
- Siirrä ruiskulla 0,5 ml liuosta injektiopullosta 2 injektiopullon 1. Ota 0,5 ml typpeä injektiopullosta 1 ennen neulan poistamista. Ravista injektiopulloa varovasti, jotta sisältö liukenee.
- Työnnä neula (ilmastointineula, jossa on sopiva steriili suodatin) injektiopullon 1 kumikalvon läpi.
- Inijisoi natriumperteknetaattiliuos injektiopullon 1 käyttämällä ruiskua. Ennen ruiskun poistamista pullosta vedä 5 ml kaasua pois liuoksen yläpuolelta. Poista ilmastointineula. Ravistele pulloa, jotta jauhe liukenee täysin (mukaan lukien ylös-alas-liikkeet).
- Määritä kokonaisradioaktiivisuus 15 minuutin reaktioajan jälkeen ja laske injektoitava tilavuus
- Laimenna valmiste tarvittaessa steriilillä isotonisella suolaliuoksella niin että lopullinen kokonaistilavuus on 10 ml. Ravistele uudelleen, jotta liuos sekoittuu hyvin. Radioleimattu valmiste voidaan laimentaa edelleen alkuperäisen pullon ulkopuolella korkeintaan 1:10.

Huomautukset:

Perteknetaattiliuoksen määrän on oltava alueella 3,5–5,5 ml.

Perteknetaattiliuoksen pitoisuus ei saa ylittää arvoa 2,2 GBq/ml.

Älä ohita ilmastointivaihetta, koska tämä saattaisi heikentää radiokemiallista puhtautta.

Älä käytä valmisteyhdistelmää, jos radiokemiallinen puhtaus on alle 90 %.

Radiokemiallinen puhtaus kasvaa yleensä ensimmäisten tuntien aikana radioleimauksen jälkeen ja se on yleensä lähes 99 % 6 tuntia myöhemmin.

Säilytä radioleimattu valmiste alle 25 °C:n lämpötilassa ja käytä se 12 tunnin sisällä valmistamisesta. Hävitä kaikki käyttämätön materiaali ja sen säiliö asianmukaisella tavalla.

Valmisteen ominaisuudet radioleimauksen jälkeen:

Ulkonäkö: Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön vesiliuos
pH: 7,5–9,0

Laadunvalvonta

Radioke miallinen puhtaus on tarkistettava käyttäen yhtä seuraavista me netelmistä:

1. TLC

Kromatografinen järjestelmä:

- (1) Lasimikrokuitukromatografiapaperi, joka on kyllästetty piihapolla (ITLC-SA) TLC-suikale (2 cm x 20 cm) – Älä aktivoi lämmöllä
- (2) Nousevaan kromatografiaan käytettävä kammio ja kansi
- (3) 65:35 % v/v asetoni:dikloorimetaaniseos (tuore seos valmistetaan päivittäin)
- (4) 1 ml ruisku, jossa 22–25 G neula
- (5) Sopiva säteilymittari

Menetelmä:

- (1) Kaada 65:35 % v/v asetoni:dikloorimetaaniseos kromatografia-astiaan 1 cm:n syvyydeltä, ja peitä astia, jolloin liuotinhöyry pääsee tasapainotilaan.
- (2) Tee lasimikrokuitukromatografiapaperin, joka on kyllästetty piihapolla (ITLC-SA), TLC-suikaleeseen lyijykynällä viiva 3 cm:n korkeuteen pohjasta lukien ja tee 15 cm:n korkeuteen lyijykynäviivasta lukien viiva merkkauksella. Lyijykynäviiva osoittaa alkukohtaan ja värin liikkuminen tussiviivasta lukien osoittaa liuotinrintaman kohdan, jossa ylöspäin menevä eluutio on pysäytettävä.
- (3) Leikkauskohdat 3,75 cm ja 12 cm päähän lähtöpisteestä (R_f:t vastaavasti 0,25 ja 0,8) on myös merkittävä lyijykynällä.
- (4) Käyttäen 1 ml ruiskua ja neulaa, aseta 10 µl:n näyte valmistettua injektiota suikaleen alkukohtaan. Älä anna asetetun näytteen koskettaa lyijykynämerkkiä. Älä anna täplän kuivua. Aseta suikale heti kromatografia-astiaan ja aseta kansi takaisin. Varmista, että suikale ei tartu säiliön seinämiin.

Huomautus: 10 µl:n näyte tuottaa täplän, jonka läpimitta on noin 10 mm. Eri näytetilavuuksien on osoitettu antavan epäluotettavia radiokemiallisen puhtauden arvoja.

- (5) Kun liuotin saavuttaa tussiviivan, poista suikale tankista ja anna sen kuivua.
- (6) Leikkaa suikale 3 palaksi merkityistä leikkauskohdista ja mittaa jokaisen aktiivisuus sopivaa laskentalaitetta käyttäen. Yritä varmistaa samanlainen laskentageometria jokaiselle palalle ja minimoi laitteen käyttämättömyyteen liittyvät menetykset.
- (7) Laske radiokemiallinen puhtaus seuraavasti:

$$\text{Teknetium } (^{99\text{m}}\text{Tc})\text{-tetrofosmiini } [\%] = \frac{\text{Keskuspalan aktiivisuus}}{\text{Kaikkien kolmen palan aktiivisuus}} \times 100$$

Huomautus: Vapaa teknetium (^{99m}Tc) -perteknetaatti kulkee nauhan ylimpään palaan. Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini kulkee nauhan keskipalaan. Pelkistynyt hydrolysoitunut teknetium (^{99m}Tc) ja kaikki hydrofiiliset kompleksiset epäpuhtaudet jäävät lähtöpisteeseen kaistaleen alimpaan palaan.

Älä käytä valmisteyhdistelmää, jos radiokemiallinen puhtaus on alle 90 %.

2. Yksinkertaistettu kromatografinen menetelmä nopeaa laadunvalvontaa varten

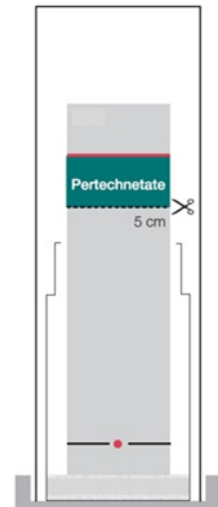
a) Teknetium(^{99m}Tc) perteknetaatien ja muiden hydrofiilisten epäpuhtauksien (epäpuhtaus A) määrittäminen

Kromatografinen järjestelmä:

Ohutkerroslevy:	ITLC-SA
Liutin:	vesi
Näyte:	1–2 µl
Ajomatka:	6–8 cm
Detektori:	sopiva detektori

Havaitseminen radioaktiivisuuslaskentalaitteilla ilman erityistä resoluutiota:

Kehittämisen jälkeen poista suikale kromatografia-astiasta, anna kuivua itsestään ja leikkaa määrätystä kohdasta. Mittaa radioaktiivisuus kummastakin kohdasta erikseen. Laske yläosan aktiivisuuden ja kokonaisaktiivisuuden suhde.



Havaitseminen radioaktiivisuuskammerilla:

Kehittämisen jälkeen poista suikale kromatografia-astiasta, anna kuivua itsestään ja mittaa aktiivisuuden jakauma ja näytät ne kromatogrammissa. Laske yksittäisten huippujen prosenttiosuudet.

$$\text{Epäpuhtaus A [\%]} = \frac{\text{Ylemmän osan aktiivisuus}}{\text{Molempien osien aktiivisuus}} \times 100$$

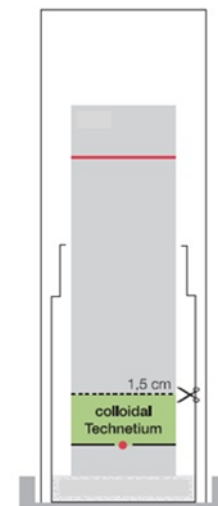
b) Teknetium (^{99m}Tc):n määrittäminen kolloidisessa muodossa (epäpuhtaus B)

Kromatografinen järjestelmä:

Ohutkerroslevy:	ITLC-SA
Liutin:	vesi/asetonitriili/jäätikka 1:1:2
Näyte:	1–2 µl
Ajomatka:	6–8 cm
Detektori:	sopiva detektori

Havaitseminen radioaktiivisuuslaskentalaitteilla ilman erityistä resoluutiota

Kehittämisen jälkeen poista suikaleet kromatografia-astiasta, anna kuivua itsestään ja leikkaa merkitystä kohdasta. Mittaa radioaktiivisuus kummastakin kohdasta erikseen. Laske lähtökohdan osan ja kokonaisaktiivisuuden suhde.



Havaitseminen radioaktiivisuuskammerilla:

Kehittämisen jälkeen poista suikale kromatografia-astiasta, anna kuivua itsestään ja kiinnitä suikale skannerin alustalle. Mittaa aktiivisuusjakauma ja näytät ne kromatogrammissa. Laske yksittäisten huippujen prosenttiosuudet käyttämällä huippuintegrointia.

$$\text{Epäpuhtaus B [\%]} = \frac{\text{Alemmän osan aktiivisuus}}{\text{Molempien osien aktiivisuus}} \times 100$$

c) Laske radiokemiallinen puhtaus seuraavasti:

Teknetium (^{99m}Tc) -tetrofosmiini [%] = 100 % - (epäpuhtaus A [%] + epäpuhtaus B [%])

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg

Beredningssats för radioaktivt läkemedel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Beredningssatsen innehåller två olika behållare: injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2.

Injektionsflaska 1 innehåller 0,23 mg tetrofosmin i form av tetrofosmintetrafluorborat

Injektionsflaska 2 innehåller 2,5 ml natriumvätekarbonatlösning (0,2 M).

För fullständig förteckning över hjälpämnen (se avsnitt 6.1.)

Radionukleiden ingår inte i beredningssatsen.

3 LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Injektionsflaska 1: vitt eller benvitt pulver

Injektionsflaska 2: klar, färglös lösning

För radiomärkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Tetrofosmin ROTOP är avsett för vuxna.

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2.)

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosminlösningen som erhålles efter radiomärkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)lösning är avsedd för:

Myokardskintigrafi

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är ett myokardperfusionsmedel avsett som komplement vid diagnos och lokalisering av myokardischemi och/eller infarkt.

Hos patienter som undersöks med myokardskintigrafi kan EKG-gated SPECT användas för bedömning av vänster hjärtkammarfunktion (vänster kammarens ejektionsfraktion och väggrörelse).

Bröstskintigrafi

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är avsett som komplement till den initiala bedömningen (t.ex. palpation, mammografi eller andra avbildningsmetoder och/eller cytologi) vid malignitetskaraktärisering av misstänkta bröstlesioner, när samtliga övriga rekommenderade tester varit inkonklusiva.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Dosering kan variera beroende på gammakamerans karakteristika och rekonstruktionsmetoder. Tillförsel av högre aktiviteter än lokala diagnostiska referensnivåer (DRN) ska motiveras.

Rekommenderat aktivitetsintervall för intravenös användning hos en normalviktig (70 kg) vuxen person är vid:

Myokardskintigrafi

För diagnos och lokalisering av myokardischemi (med planar eller SPECT-teknik) och för bedömning av vänster kammars funktion med EKG-gated SPECT, innefattar den vanliga metoden två intravenösa injektioner av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin. Den ena ges efter maximal belastning och den andra i vila. Ordningen för de två injektionerna kan vara antingen vila först och belastning sedan eller tvärtom.

När vilo- och belastningsinjektionerna ges samma dag ska administrerad aktivitet i den andra dosen resultera i en myokardaktivitet som är minst tre gånger högre än restaktiviteten från den första dosen. Det rekommenderade aktivitetsintervallet för den första dosen är 250–400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen, som ges minst 1 timme senare, är 600–800 MBq. Vid undersökningar med EKG-gated SPECT krävs aktiviteter i den övre delen av intervallet.

När vilo- och belastningsinjektionerna ges olika dagar rekommenderas ett aktivitetsintervall på 400–600 MBq för varje dos teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin. Vid undersökning av kraftigare individer (t.ex. personer med bukfetma eller kvinnor med stora bröst) och vid EKG-gated SPECT krävs aktiviteter i den övre delen av intervallet.

Den totala administrerade aktiviteten vid myokardavbildningar i vila och vid belastning ska inte överstiga 1 200 MBq, oavsett om undersökningarna görs på en eller två dagar.

Som komplement vid diagnos och lokalisering av myokardinfarkt är en injektion av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin (250–400 MBq) i vila tillräcklig.

Bröstskintigrafi

Den rekommenderade metoden för diagnos och lokalisering av misstänkta bröstlesioner innefattar en enda intravenös injektion teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin på 500–750 MBq. Injektionen ska företrädesvis ges i en fotven eller på annan plats än i armen på samma sida som den misstänkta bröstlesionen.

Nedsatt njurfunktion

En noggrann bedömning av nytta–riskförhållandet krävs eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

I allmänhet ska försiktighet iaktas vid val av aktivitetsdos för patienter med nedsatt leverfunktion. Vanligtvis börjar man i nedre delen av doseringsintervallet.

Pediatrik population

Användning för barn och ungdomar ska noga övervägas med avseende på kliniska behov och bedömning av nytta–riskförhållandet för denna patientgrupp. Aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna i EANMs (European Association of Nuclear Medicine) pediatrika doseringskort. Aktiviteten som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas genom att man multiplicerar en baslinjeaktivitet (för beräkning) med de viktberoende koefficienter som anges i nedanstående tabell.

$A \text{ [MBq]} \text{ som ska administreras} = \text{baslinjeaktivitet} \times \text{koefficient}$

Baslinjeaktiviteten är 63 Mbq som canceruppsökande medel. Vid myokardskintigrafi är lägsta och högsta baslinjeaktiviteterna 42 respektive 63 Mbq för tvådagarsprotokollet vid myokardskintigrafi både i vila och vid belastning. För endagsprotokollet vid myokardskintigrafi är baslinjeaktiviteten 28 Mq i vila och 84 Mbq vid belastning. Lägsta aktivitet vid alla bildiagnostikundersökningar är 80 Mbq.

Vikt [kg]	Koefficient	Vikt [kg]	Koefficient	Vikt [kg]	Koefficient
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52–54	11,29
14	3,57	34	7,72	56–58	12,00
16	4,00	36	8,00	60–62	12,71
18	4,43	38	8,43	64–66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Bildinsamling

Myokardskintigrafi

Planar eller företrädesvis SPECT-avbildning ska inte påbörjas tidigare än 15 minuter efter injektion.

Varken signifikanta förändringar i myokardkoncentrationen eller signifikant omfördelning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin har påvisats. Bildinsamling kan därför ske upp till minst 4 timmar efter injektion.

Vid planar avbildning tas standardbilderna (anterior, LAO 40°–45°, LAO 65°–70° och/eller vänster lateral).

Bröstkintigrafi

Bröstkintigrafi påbörjas optimalt 5–10 minuter efter injektion med patienten i framstupaläge med bröstet fritt hängande. En specialbänk utformad för nukleärmedicinsk bröstkintigrafi rekommenderas. En lateral bild av det bröst där man misstänker lesioner tas med kameran så nära bröstet som är praktiskt genomförbart.

Patienten placeras därefter om så att en lateral bild av det hängande bröstet på motsatt sida kan tas. Därefter kan en anteriorbild tas med patienten i ryggläge med armen bakom huvudet.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon komponent i det märkta radioaktiva läkemedlet.
- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighet inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner måste alltid beaktas. Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar ska administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas och om det behövs ska intravenös behandling inledas. För att omedelbart kunna vidta åtgärder i nödsituationer ska nödvändiga läkemedel och nödvändig medicinsk utrustning så som endotrakealtub och ventilator vara omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta–riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den administrerade aktivitet ska i varje enskilt fall vara så låg som det rimligen går för att få den diagnostiska information som krävs.

Nedsatt njur- och leverfunktion

För dessa patienter krävs en noggrann bedömning av nytta–riskförhållandet eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Pediatrik population

Information om läkemedlets användning för barn och ungdomar (se avsnitt 4.2.)

Förberedelse av patienten

För att minska strålningen ska patienten vara väl hydrerad inför undersökningen. Uppmana patienten att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen.

Myokardskintigrafi

Patienterna ska instrueras att fasta över natten eller att endast äta en lätt frukost på undersökningens morgon.

Bröstkintigrafi

Patienten behöver inte fasta före injektionen.

Tolkning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin-bilder

Bröstlesioner mindre än 1 cm i diameter upptäcks inte alltid med bröstskintigrafi eftersom teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmins sensitivitet för detektion av dessa lesioner är 36 % i förhållande till histologisk diagnostisering. Ett negativt undersökningresultat utesluter inte bröstcancer, särskilt vid en så liten lesion.

Tillförlitlighet vid identifiering av axillära lesioner har inte påvisats. Bröstskintigrafi är därför inte avsedd för stadiindelning av bröstcancer.

Särskilda varningar

Vid myokardskintigrafier under belastning ska hänsyn tas till allmänna kontraindikationer och försiktighetsåtgärder i samband med framkallandet av ergometrisk och farmakologisk stress.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill fritt från natrium.

För försiktighet gällande miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Man har inte gjort några formella studier om Tetrofosmin ROTOPs interaktion med andra läkemedel.

Inga interaktioner har dock rapporterats i kliniska studier där teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin har administrerats till patienter som samtidigt fått annan medicinering. Läkemedel som påverkar myokardfunktionen och/eller blodflödet, t.ex. betablockerare, kalciumantagonister eller nitrater, kan

ge upphov till falskt negativa resultat vid diagnos av kranskärlsjukdom. Pågående medicinering ska därför alltid beaktas vid tolkning av scintigrafiresultatet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När man har för avsikt att administrera radioaktiva läkemedel till kvinnor i fertil ålder är det viktigt att fastställa om kvinnan är gravid eller inte. Alla kvinnor med en utebliven menstruation ska antas vara gravida tills motsatsen har bevisats. I tveksamma fall (om kvinnan har haft en utebliven menstruation, om menstruationen är mycket oregelbunden etc.) ska alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

Graviditet

Tetrofosmin ROTOP är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Man har inte gjort några toxicitetsstudier avseende fortplantning på djur med detta läkemedel. Vid radionukleidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för strålningsdoser. Vid administrering av 250 MBq tetrofosmin(^{99m}Tc) under belastning, följt av 750 MBq i vila får man en absorberad dos på 8,1 mGy i uterus. En strålningsdos över 0,5 mGy (motsvarande exponeringen för årsbakgrundsstrålningen) kan betraktas som en potentiell risk för fostret.

Amning

Innan radioaktiva läkemedel administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att avvakta med administreringen av radionukleiden tills kvinnan har upphört med amningen övervägas. Man ska också noga överväga vilken radioaktiva läkemedel som är lämpligast med tanke på att radioaktivitet passerar över i bröstmjolk.

Det är inte känt om teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin passerar över i bröstmjolk. Om administrering anses nödvändigt ska man därför ersätta amningen med modermjölksersättning under minst 12 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner är inte att förvänta efter användning av detta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är allmänt vedertagna:

Klassificering av organsystem	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Immunsystemet	Ansiktsödem, överkänslighetsreaktion, allergisk reaktion, anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, metallsmak, lukt- och smakstörningar
Blodkärl	Rodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående, brännande känsla i munnen
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, klåda, erytematösa utslag

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Värme känsla

Undersökningar Ökat antal vita blodkroppar

Vissa reaktioner var fördröjda med flera timmar efter administrering av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin. Enstaka fall av allvarliga reaktioner har rapporterats, däribland anafylaktisk reaktion (<1/100 000) och svår allergisk reaktion (en enstaka rapport).

Eftersom den administrerade substansmängden är mycket låg är det strålningen som orsakar störst risk. Exponering för joniserande strålning är kopplat till uppkomsten av cancer och en risk för utveckling av ärftliga avvikelser.

Vid administrering av den maximala rekommenderade aktiviteten 1 200 MBq är den effektiva dosen 7,3 mSv. Sannolikheten för att dessa biverkningar ska inträffa förväntas därför vara låg.

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.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I händelse av att en strålningsöverdos med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin administrerats ska den absorberade dosen till patienten reduceras där det är möjligt. Det gör man genom att öka kroppens utsöndring av radionukleiden genom frekvent miktions och tarmtömning. Det kan vara bra att uppskatta tillförd effektiv dos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, hjärta och kretslopp, teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin, ATC-kod: V09GA02.

Farmakologiska effekter förväntas inte förekomma efter intravenös administrering av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin i rekommenderade doser. Studier på djur har visat att det myokardiella upptaget av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är linjärt relaterat till blodflödet i kranskärlet, vilket bekräftar komplexets effektivitet som agens vid myokardskintigrafier.

Baserat på klinisk erfarenhet av EKG-gated myokardskintigrafi kan denna metod användas för att kartlägga förändringar (eller stabilitet) i vänsterkammarmfunktionen över tid. Tillförlitligheten för sådan seriekartläggning förväntas vara nästan samma som för andra vanliga mättekniker (t.ex. EKG-gated blodpoolskintigrafi).

Begränsade data hos djur visar upptag av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin i brösttumörceller.

Klinisk effekt och säkerhet

(^{99m}Tc) tetrofosmins diagnostiska värde har undersökts i ett flertal studier.

Myokardskintigrafi: I en multicenterstudie med 252 patienter med misstänkt kranskärlsjukdom undersöktes patienterna med bilddiagnostik med Tc-99m tetrofosmin under belastning och i vila. Två separata injektioner av radiosparämnet användes med 4 timmars mellanrum samma dag. Enplansbilder (planar) erhöles. Koronarangiografi användes som referensstandard. Tc-99m tetrofosmin visade följande värden: sensitivitet 77 %, specificitet 58 %, positivt prediktivt värde 89 % och negativt prediktivt värde 37 %.

Bröstskintigrafi:

I en prospektiv studie med 137 patienter som visat misstänkta lesioner vid mammografi och/eller högupplöst ultraljud var Tc-99m tetrofosmins sensitivitet 90 %, specificitet 80 %, positivt prediktivt värde 71 % och negativt prediktivt värde 93 % för enplansavbildning, respektive 93%, 76%, 68% och 95% för SPECT.

Pediatrik population

Det finns inte så många studier av tillämpningen av Tc-99m hos barn; mestadels handlar det om medfödda hjärtfel och Kawasakis sjukdom. Proyo m.fl. presenterade en fallstudie med en 14-årig pojke vars hjärtmuskelbrygga under stress påvisades med koronarangiografi och bekräftades med myokardskintigrafi med 430 MBq (^{99m}Tc) tetrofosmin i vila och under fysisk belastning. Författarna drar slutsatsen att hjärtmuskelbrygga är en sällsynt och viktig differentialdiagnos vid anginaliknande smärta hos barn utan hypertrofisk kardiomyografi. Ekman-Joelsson m.fl. rapporterade resultaten från myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin 4 till 15 år efter kirurgi av 12 patienter med lungatresi. Undersökningen visade perfusionsdefekter hos 9 av de 12 barnen. Mostafa m.fl. bekräftade att Tc-99m tetrofosmin är en precis icke-invasiv diagnostisk teknik för att påvisa avvikelser i myokardperfusionen hos patienter med Kawasakis sjukdom samt före och efter koronar-bypass. Kashyap m.fl. utvärderade genomförbarhet och resultat av myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin eller tallium (Tl-201) under belastning hos 84 barn med Kawasakis sjukdom. Författarna fann reversibla perfusionsavvikelser hos 12 patienter och drog slutsatsen att reversibla perfusionsavvikelser kan ses hos asymptomatiske patienter med Kawasakis sjukdom. Lim m.fl. undersökte säkerhet vid och användbarhet av myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin under belastning hos 11 barn med Kawasakis sjukdom i anamnesen. Inga ogynnsamma händelser rapporterades i samband med radioisotopinjektion. 10 av 11 patienter hade normala prov. Den enda patienten med avvikande resultat visade en minimal (2%) fast avvikelse i vänsterkammaväggen. Författarna drar slutsatsen att myokardskintigrafi med belastning är en säker och användbar metod för att bedöma myokardperfusion hos samarbetsvilliga barn med Kawasakis sjukdom i anamnesen. De kom också fram till att undersökningen är ett användbart komplement till konventionella metoder för koronar-riskstratifiering hos sådana patienter. Fu m.fl. påvisade mycket liten överensstämmelse mellan tvådimensionell ekokardiografi och Tc-99m tetrofosmin hos 28 barn. Mycket liten överensstämmelse påvisades även mellan diprydamol-Tc-99m tetrofosmin-SPECT under stress och koronarangiografi hos 29 barn med Kawasakis sjukdom.

Sammanfattningsvis används Tc-99m tetrofosmin på ett urval indikationer hos barn. Det tillför ytterligare information som utgör ett komplement till andra diagnostiska metoder. Den potentiella nyttan av bilddiagnostik med Tc-99m tetrofosmin hos barn ska noga vägas mot den potentiella risken med strålningsexponeringen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upptag i organ

Upptaget i myokardiet är snabbt och når ett maximum på ca 1,2 % av den injicerade dosen med tillräcklig retention för att möjliggöra myokardskintigrafi med enplans- eller SPECT-teknik från 15 minuter upp till 4 timmar efter administrering.

Eliminering

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin försvinner snabbt ur blodet efter intravenös injektion; mindre än 5 % av den administrerade aktiviteten finns kvar i blodet 10 minuter efter injektionen. Clearance av bakgrundsvävnad är snabb från lunga och lever. Aktiviteten i dessa organ minskar efter fysisk aktivitet, med ökad sekvestring i skelettmuskulatur. Cirka 66 % av injicerad aktivitet utsöndras inom 48 timmar efter injektionen, med cirka 40 % utsöndrat i urinen och 26 % i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta toxicitetsstudier med cirka 1 050 gånger högre doser av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin än maximal enkel dos till människa förekom ingen mortalitet och inga signifikanta tecken på toxicitet hos varken råtta eller kanin. I studier med upprepade doser sågs vissa tecken på toxicitet hos kanin, men endast vid kumulativa doser som var 10 000 gånger högre än maximal enkel dos till människa. Vid studier med dessa doser hos råtta kunde inget signifikant tecken på toxicitet ses. Inga toxicitetsstudier avseende fortplantning har gjorts.

Tetrofosmin visade påvisade ingen mutagen potential i varken *in vitro* eller *in vivo* mutagenitetsstudier. Inga studier av tetrofosmins karcinogena potential har gjorts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska 1:

Tennkloridihydrat
Dinatriumsulfosalicylat-trihydrat
Natriumglukonat
Mannitol

Injektionsflaska 2:

Natriumvätekarbonat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning är hållbar i 12 månader.

Efter radiomärkning 12 timmar när den förvaras vid högst 25 °C.

Radiokemisk stabilitet under användning och efter radiomärkning är påvisad för en (1) arbetsdag. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida metoden för radiomärkning och utspädning inte utesluter risken för mikrobiologisk kontamination. Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förvaringsbetingelser under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske enligt nationella föreskrifter för radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas (Typ I, Ph. Eur.) med 10 ml nominal kapacitet, försluten med en propp av syntetiskt gummi och en hätta av aluminium med snäpplock.

Tetrofosmin ROTOP tillhandahålls i form av en beredningssats som består av två injektionsflaskor av glas som inte kan användas separat.

Förpackningsstorlek: 2 beredningssatser (injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2)

5 beredningssatser (injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den rekonstruerade och radiomärkta produkten är en klar, färglös lösning.

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och kassering ska utföras enligt gällande föreskrifter och/eller tillstånd utfärdade av lokala behöriga myndigheter.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålsäkerhetsmässiga och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för beredning av injektion med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin och ska inte administreras direkt till patient utan att först ha genomgått beredningsproceduren.

Instruktioner för rekonstituering och radiomärkning av läkemedlet innan administrering (se avsnitt 12).

Om injektionsflaskan skadas under förberedelserna av produkten ska produkten inte användas.

Administrering ska ske på ett sådant sätt att risken för kontamination av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användarna, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Beredningssatsens innehåll innan rekonstituering och radiomärkning är inte radioaktivt. Efter tillsats av natriumperteknetat (^{99m}Tc) (Ph. Eur.) ska lämplig skärmning av den slutliga beredningen tillämpas och upprätthållas.

Administrering av radiofarmaka medför risk för andra personer att utsättas för extern strålning eller kontamination från spill av urin, kräkningar etc. Strålskyddsåtgärder ska därför vidtas i enlighet med nationella föreskrifter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Tyskland
Tel: +49 351 26 31 02 10
Fax: +49 351 26 31 03 13
e-mail: service@rotop-pharmaka.de

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34458

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.06.2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.02.2022

11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) framställs med en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator och sönderfaller under avgivande av gammastrålning med en medelenergi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium (^{99}Tc) som, med tanke på dess långa halveringstid om $2,13 \times 10^5$ år, kan anses vara kvasistabil.

Den beräknade absorberade stråldosen för en vuxen normalviktig patient (70 kg) efter en intravenös injektion av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin enligt ICRP 128 och Andersson m.fl. 2014 listas i nedanstående tabeller. För beräkning av effektiv dos för vuxna använde Andersson m.fl. datavoxelfantomer och vägningsfaktorer från ICRP-publikationerna 110 respektive 103.

Vilande patient	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Organ					
Binjurar	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Urinblåsa	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Benytor	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Hjärna	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Bröst	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Gallblåsans vägg	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Mag-tarmsystemet					
Magsäckens vägg	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Tunntarmens vägg	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Grovtarmens vägg	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Övre tjocktarmens vägg	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Nedre tjocktarmens vägg	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Hjärtväggen	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Njurar	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Lever	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Lungor	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Muskler	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Matstrupe	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016

Äggstockar	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Bukspottkörtel	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Röd benmärg	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Hud	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Mjälte	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Testiklar	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Tymus	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Sköldkörtel	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Urinblåsans vägg	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Livmoder	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Övriga organ	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Under belastning	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Organ					
Binjurar	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Urinblåsa	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Benytor	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Hjärna	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Bröst	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Gallblåsans vägg	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Mag-tarmsystemet					
Magsäckens vägg	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Tunntarmens vägg	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Grovtarmens vägg	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Övre tjocktarmens vägg	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Nedre tjocktarmens vägg	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Hjärtväggen	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Njurar	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Lever	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Lungor	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Muskler	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Matstrupe	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Äggstockar	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Bukspottkörtel	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Röd benmärg	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Hud	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Mjälte	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Testiklar	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018

Tymus	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Sköldkörtel	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Urinblåsans vägg	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Livmoder	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Övriga organ	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Hjärtscintigrafi: ^{99m}Tc -tetrofosmin administreras som två intravenösa injektioner antingen först i vila och sedan under belastning eller tvärtom. Det rekommenderade aktivitetsintervallet för den första dosen är 250–400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen, som ges minst 1 timme senare, är 600–800 MBq.

Effektiv dos efter administrering av maximal dos 800 MBq i vila är 5,0 mSv (för en vuxen patient som väger 70 kg) och 4,6 mSv under belastning.

Om maximal rekommenderad dos 1200 MBq tillförs inom 1 timme, kan effektiv dos bli 7,3 mSv.

Bröstscintigrafi: Effektiv dos efter administrering av maximal dos 750 MBq är 4,7 mSv (för en vuxen patient som väger 70 kg).

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredning ska ske under aseptiska förhållanden. Injektionsbehållarna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med en steril engångsspruta med lämpligt strålskydd och steril engångsnål eller med ett validerat automatiskt beredningssystem.

Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

Metod för beredning av injektion med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin:

Tetrofosmin ROTOP är en beredningssats med två injektionsflaskor.

Injektionsflaska 1 innehåller ett pulver för intravenös användning efter rekonstituering med 0,5 ml lösning från injektionsflaska 2 och därpå följande radiomärkning med natriumperteknetatlösning. Tillsätt inte lösningen i injektionsflaska 2 och natriumperteknetatlösningen i omvänd ordning. Det leder till minskad märkningseffektivitet.

Använd genomgående aseptisk teknik.

- Placera injektionsflaska 1 i lämplig skyddsbehållare och desinficera gummipropparna på injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2 med en lämplig alkoholtork.
- Använd en spruta för att överföra 0,5 ml lösning från injektionsflaska 2 till injektionsflaska 1. Dra ut 0,5 ml kväve från injektionsflaska 1 innan sprutan avlägsnas. Skaka varsamt injektionsflaskan så att pulvret löses fullständigt.
- Sätt i en nål (ventileringsnål med lämpligt sterilt filter) genom gummimembranet på injektionsflaska 1.
- Spruta in natriumperteknetatlösning i injektionsflaska 1 med en spruta. Dra ut 5 ml av den gas som finns ovanför lösningen innan sprutan avlägsnas från injektionsflaskan. Avlägsna ventilationskanylen. Skaka injektionsflaskan så att pulvret löses fullständigt (vänd även injektionsflaskan upp och ned flera gånger).
- Efter 15 minuters reaktionstid, mät den totala radioaktiviteten och beräkna volymen som ska injiceras.
- Om nödvändigt, späd med steril isoton saltlösning så att den slutliga volymen blir 10 ml. Skaka igen så att blandningen löses fullständigt. Den radiomärkta beredningen kan spädas ytterligare utanför originalinjektionsflaskan med en proportion på upp till 1:10.

Observera:

Perteknetatlösningens volym måste vara 3,5–5,5 ml.

Perteknetatlösningens koncentration får inte överstiga 2,2 Gbq/ml.

Hoppa inte över ventileringssteget. Det kan försämra den radiokemiska renheten.

Använd inte satsen om den radiokemiska renheten understiger 90 %.

Den radiokemiska renheten ökar i allmänhet inom de första timmarna efter radiomärkning. Vanligen är den närmare 99 % efter 6 timmar.

Förvara den radiomärkta beredningen vid högst 25 °C och använd den inom 12 timmar efter beredningen. Kassera allt oanvänt material och dess förpackning enligt gällande anvisningar.

Produktens egenskaper efter radiomärkning:

Utseende: Klar till svagt opalescent, färglös vattenlösning
pH: 7,5–9,0

Kvalitetskontroll

Den radiokemiska renheten ska kontrolleras enligt en av följande metoder:

TLC

Kromatografiskt system:

- (1) Varian ITLC-SA-remsa (2 cm x 20 cm) – Värmeaktivera ej
- (2) Passande kromatografikärl och lock
- (3) 65:35 v/v aceton: diklorometanblandning (beredes dagligen)
- (4) Spruta 1 ml med nål 22–25 G
- (5) Lämpligt mätinstrument

Metod:

- (1) Häll aceton/diklorometanblandningen 65:35 v/v i kromatografikärlet till ett djup av 1 cm och låt lösningsångorna ekvibreras under lock.
- (2) Markera startlinjens läge med en blyertspenna på en Varian ITLC-SA-remsa 3 cm från dess nedre kant och med en bläckpenna 15 cm från blyertsmarkeringen. Blyertslinjen visar stället där provet ska appliceras och färgens vandring från bläcklinjen visar lösningsmedelsfrontens position där den uppåtgående elueringen ska stanna.
- (3) Klippställen vid 3,75 cm och 12 cm ovanför startlinjen (R_f 0,25 respektive 0,8) markeras också med en blyertspenna.
- (4) Applicera 10 μ l av den färdigberedda injektionsvätskan vid remsans början med en 1 ml spruta och kanyl. Låt inte vätskan komma i kontakt med blyertsmarkeringen. Låt inte fläcken torka. Sätt omedelbart remsan i kromatografikärlet och sätt på locket.
Se till att remsan inte klibbar fast vid kärlets sidor.

Observera: 10 μ l vätska ger en fläck med en diameter på cirka 10 mm. Olika vätskevolymmer har visat sig ge icke tillförlitliga värden för radiokemisk renhet.

- (5) När lösningen når bläcklinjen, avlägsna remsan från kärlet och låt torka.
- (6) Klipp remsan i tre delar vid de markerade klippställena och mät aktiviteten på varje del med lämplig mätutrustning. Försök se till att mätgeometrin för varje del är lika och att minimera utrustningens dödtidsförluster.
- (7) Beräkna den radiokemiska renheten enligt följande:

$$\text{teknétium}^{(99\text{mTc})}\text{tetrofosmin} [\%] = \frac{\text{Mittersta delens aktivitet}}{\text{Totala aktiviteten av samtliga tre delar}} \times 100$$

Observera: Fritt teknétium($^{99\text{mTc}}$)perteknetat vandrar till remsans översta del. Teknétium($^{99\text{mTc}}$)tetrofosmin vandrar till remsans mittendel. Reducerat hydrolyserat teknétium ($^{99\text{mTc}}$) och alla hydrofila kontaminationer stannar i början på remsans nedersta del.

Använd inte satsen om den radiokemiska renhetsgraden understiger 90 %.

Förenklad kromatografisk metod för snabb kvalitetskontroll

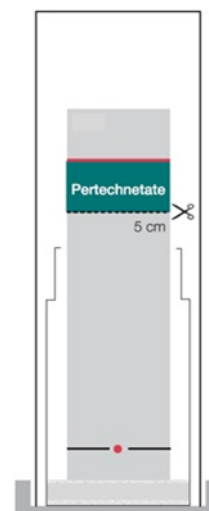
d) Analys av teknetium(^{99m}Tc)pereteknetat och andra hydrofila kontaminationar (kontamination A)

Kromatografiskt system:

TLC-platta:	ITLC-SA
Lösningsmedel:	vatten
Prov:	1-2 µl
Rinnavstånd:	6–8 cm
Detektor:	en lämplig detektor

Uppspårning med radioaktivitetsräknare utan särskild resolution:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät båda delarnas radioaktivitet separat. Sätt övre delens aktivitet i relation till den totala aktiviteten.



Uppspårning med radioscanner:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och mät aktivitetesdistributionen och visa fram dem i ett kromatogram. Beräkna de enkla topparnas procentsatser.

$$\text{Kontamination A [\%]} = \frac{\text{Aktivitet ion A [\%]}}{\text{Aktivitet på delarna}} \times 100$$

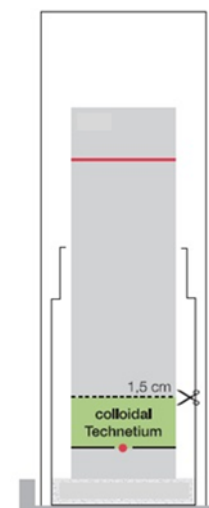
e) Analys of teknetium (^{99m}Tc) i kolloidal form (kontamination B)

Kromatografiskt system:

TLC-platta:	ITLC-SA
Lösningsmedel:	vatten/acetonnitril/glacialacetisk syra 1:1:2
Prov:	1-2 µl
Rinnavstånd:	6–8 cm
Detektor:	en lämplig detektor

Uppspårning med radioaktivitetsräknare utan särskild resolution:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät båda delarnas radioaktivitet separat. Jämför aktiviteten på delen med utgångsläget med den totala aktiviteten.



Uppspårning med radioscanner:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät aktivitetesdistributionen och visa fram dem i ett kromatogram. Beräkna de enkla topparnas procentsatser.

$$\text{Kontamination B [\%]} = \frac{\text{Aktivitet nedre delen}}{\text{Aktivitet på delarna}} \times 100$$

f) **Beräkna den radiokemiska renheten enligt följande:**

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin [%] = 100% - (kontamination A [%] + kontamination B [%])