

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

#### ROTOP-NanoHSA 0,5 mg

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 0,5 mg nanokolloidista ihmisen albumiinia.

Vähintään 95 % ihmisen albumiinin kolloidista partikkeleista on halkaisijaltaan  $\leq 80$  nm.

ROTOP-NanoHSA 0,5 mg on valmistettu ihmisen seerumin albumiinista, joka on peräisin EY-säädösten mukaisesti testatuista ihmisen verenluovutuksista.

Radionuklidi ei ole osa valmisteyhdistelmää.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium: 0,009 mmol (0,2 mg) per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten

Radioleimausta varten *natrium-(<sup>99m</sup>Tc)-perteknetaattiliuoksella*

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Valmiste on tarkoitettu aikuisille ja pediatriisille potilaille. *Natriumperteknetaatti (<sup>99m</sup>Tc) -liuoksella* tehdyn radioleimauksen jälkeen saatua nanokolloidista teknetium (<sup>99m</sup>Tc) -albumiinia käytetään:

- lymfoskintigrafiaan osoittamaan imukudosjärjestelmän eheys ja laskimon tukkeutumisen erottamiseen imusuonen tukkeutumisesta
- vartijaimusolmukkeen kuvantamiseen ennen leikkausta ja leikkauksen aikaiseen havaitsemiseen melanoomassa, rintasyövässä, siittimen karsinoomassa, suuontelon levyepiteelikarsinoomassa ja ulkosyntyttimien karsinoomassa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmistetta saavat antaa vain siihen koulutuksen saaneet terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on teknistä asiantuntemusta vartijaimusolmukkeen kartoitustoimenpiteiden tekemisestä ja tulkitsemisesta.

#### Annostus

#### Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suosittelvat toimet ovat seuraavat:

- Imusuoniston kuvantaminen: suositeltava yhtenä tai useana injektiona ihon alle (interstitiaalisenä) annettavana aktiivisuus on 20 – 110 MBq per injektiokohta.

Vartijaimusolmukkeen havaitseminen:

- Annos riippuu injektion ja kuvantamisen tai leikkauksen välisestä ajasta.
- Melanooma: 10 – 120 MBq useana kasvainta ympäröivän ihon sisään injektiona annettavana annoksena.
- Rintasyöpä: 5 – 200 MBq useana annoksena, joista kukin on 5 – 20 MBq ja jotka annetaan injektiona ihon sisään tai ihon alle tai nännipihaa ympäröivälle alueelle (pinnalliset kasvaimet) ja injektiona kasvaimen tai kasvainta ympäröivälle alueelle (syvät kasvaimet).
- Siittimen karsinooma: 40 – 130 MBq useana annoksena, joista kukin on 20 MBq ja jotka annetaan kasvainta ympäröivän ihon sisään.
- Suuontelon levyepiteelikarsinooma: 15 – 120 MBq kertainjektiona tai useina injektioina kasvaimen ympärille.
- Ulkosynnyttimien karsinooma: 60 – 120 MBq injektiona kasvainta ympäröivälle alueelle.

#### *Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta*

Annettavaa aktiivisuutta on harkittava huolellisesti, koska nämä potilaat voivat altistua suuremmalle säteilymäärälle.

#### *Pediatriset potilaat*

Lapsille ja nuoret annettavat aktiivisuudet suositellaan laskemaan aikuisille suositellusta aktiivisuusalueesta, jota säädetään painon mukaan. Euroopan isotooppilääketieteenjärjestön (European Association of Nuclear Medicine, EANM 1990) pediatriinen työryhmä suosittelee laskemaan annettavan aktiivisuuden painon mukaan, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

<b>Paino (kg)</b>	<b>Osa aikuisen annoksesta</b>	<b>Paino (kg)</b>	<b>Osa aikuisen annoksesta</b>
3	0,1	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 – 54	0,90
24	0,53	56 – 58	0,92
26	0,56	60 – 62	0,96
28	0,58	64 – 66	0,98
30	0,62	68	0,99

Lapsille käytettäessä valmiste voidaan laimentaa ennen antoa, ks. kohta 12.

#### Antotapa

Useaa annosta käytettäessä.

- Lymfoskintigrafia: Valmiste annetaan yhtenä tai useana injektiona ihon alle tutkittavista anatomisista alueista ja injektion ja kuvantamisen välisestä ajasta riippuen. Injisoitava tilavuus saa olla korkeintaan 0,2 – 0,3 ml. Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 0,5 ml:n tilavuutta. Injektio annetaan ihon alle, kun ensin on tarkistettu aspiroimalla, ettei vahingossa ole puhkaistu verisuonta.
- Vartijaimusolmukkeiden havaitseminen:
  - Melanooma: Aktiivisuus annetaan neljänä annoksena kasvaimen/arven ympärille, injisoimalla 0,1 – 0,2 ml:n tilavuus.

- Rintasyöpä: Pientä tilavuutta (0,2 ml) kertainjektiona suositellaan. Useita injektioita voidaan käyttää etenkin tietyissä olosuhteissa/tilanteissa. Pinnallisia injektioiden yhteydessä suuret injektionestetilavuudet voivat häiritä normaalia imunestevirtausta, minkä vuoksi 0,05–0,5 ml:n tilavuuksia suositellaan. Annettaessa injektiot kasvaimen ympärille voidaan käyttää suurempia tilavuuksia (esim. 0,5 – 1,0 ml).
- Siittimen karsinoma: Annos annetaan 30 minuuttia sumutteena annetun paikallispuudutuksen jälkeen; injektion annetaan ihon sisään kolmeen tai neljään 0,1 ml:n varastoituskohtaan kasvaimen ympärille (yhteensä 0,3 – 0,4 ml). Suurten terskaan rajoittumattomien kasvainten yhteydessä valmiste voidaan antaa esinahkaan.
- Suuontelon levyepiteelikarsinoma: Aktiivisuus annetaan kahtena–neljänä annoksena kasvaimen/arven ympärille; kokonaistilavuus on 0,1 – 1,0 ml.
- Ulkosynnyttimien karsinoma: Aktiivisuus annetaan neljänä annoksena kasvaimen ympärille; kokonaistilavuus on 0,2 ml.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen potilaalle antoa. Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen valmistamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ks. kohdasta 4.4 potilaan valmistelu.

Tätä valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi säännöllisesti tai jatkuvasti.

Ravistele radioleimattua suspensiota injeksiota varten (nanokolloidinen teknetium (<sup>99m</sup>Tc) -albumiini) juuri ennen kuin otat potilasannoksen injektiopullosta. Pyörittele ruiskua monta kertaa ennen injektioita.

#### Kuvan ottaminen

- Imusuoniston kuvantaminen: Injektio annetaan ihon alle sen jälkeen, kun on aspiroimalla varmistettu, ettei vahingossa ole puhkaistu verisuonta. Alaraajoja kuvattaessa dynaamiset kuvat otetaan heti injektion jälkeen ja staattiset kuvat 30 – 60 minuuttia myöhemmin. Rintalastan viereisten imusolmukkeiden kuvaamisessa voidaan tarvita useita injektioita ja lisäkuvia.
- Vartijaimusolmukkeen havaitseminen:
  - Melanooma: Lymfoskintigrafia aloitetaan injektion jälkeen ja sitä jatketaan sen jälkeen säännöllisesti, kunnes vartijaimusolmuke saadaan näkyviin.
  - Rintasyöpä: Rinnan ja kainalon alueen gammakuvaus voidaan tehdä heti (15 – 30 min) injektion annon jälkeen ja myöhemmin (3 tuntia) injektion jälkeen.
  - Siittimen karsinoma: Dynaaminen kuvantaminen voidaan tehdä heti injektion jälkeen, minkä jälkeen tehdään staattinen kuvantaminen 30 minuuttia, 90 minuuttia, ja 2 tuntia injektion jälkeen käyttämällä kaksipäistä gammakameraa.
  - Suuontelon levyepiteelikarsinoma: 20 – 30 minuutin dynaaminen kuvantaminen heti injektion jälkeen alkaen. Kahta tai kolmea samanaikaista staattista kuvaa anterioristen ja lateraalisten projektoiden yhdeltä tai molemmilta puolilta suositellaan. Staattinen kuvantaminen voidaan toistaa 2 tuntia, 4 – 6 tuntia tai juuri ennen leikkausta. Yksifotoniemissiotomografia (SPECT voi parantaa vartijaimusolmukkeiden tunnistamista, erityisesti lähellä injektiokohtaa. Toistuvia injektioita ja kuvantamista voidaan harkita: kaula dissektioon etenemistä kuitenkin suositellaan, jotta voidaan välttää väärä negatiivinen vartijaimusolmuke.
  - Ulkosynnyttimien karsinoma: Kuvantaminen on aloitettava injektion jälkeen ja sitä jatketaan sen jälkeen 30 minuutin välein, kunnes vartijaimusolmuke/vartijaimusolmukkeet saadaan näkyviin. Injektio ja kuvantaminen voidaan tehdä leikkausta edeltävänä päivänä tai leikkauspäivänä. On suositeltavaa ottaa tasokuvat 3 – 5 minuutin ajan anteriorisista ja lateraalisista näkymistä, ja jälkeen SPECT-TT-kuvat.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai leimatun radioaktiivisen lääkevalmisteen aineosille.

Nanokolloidisen teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) -albumiinin käyttö on erityisesti vasta-aiheista, jos henkilöllä on ollut yliherkkyyttä ihmisen albumiinia sisältäville valmisteille.

Imusolmukkeen gammakuvaus ei ole suositeltavaa, jos potilaan imusuoni on täysin tukkeutunut, koska injektio kohdassa on säteilyn aiheuttaman nekroosin vaara.

Raskauden aikana lantion alueen lymfoskintigrafia on ehdottomasti vasta-aiheista, koska valmistetta voi kasaantua lantion imusolmukkeisiin.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yliherkkyuden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Yliherkkyuden, mukaan lukien vakavien, hengenvaarallisten, kuolemaan johtavien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden mahdollisuus 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-riskiperustelu

Potilaan altistamisen säteilylle on oltava aina perusteltavissa potilaskohtaisesti todennäköisellä hyödyllä. Annetun aktiivisuuden on oltava aina mahdollisimman pien diagnostisten tietojen tarvittava määrä.

##### Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta

Tämän potilasryhmän kohdalla on harkittava tarkasti hyöty-riskisuhdetta, koska säteilyaltistus voi näillä potilailla olla suurempi (ks. kohta 4.2).

##### Pediatriset potilaat

Katso kohdasta 4.2 tietoja käytöstä pediatrialle potilaille.

Hyötyjä ja riskejä on harkittava tarkoin, koska efektiivinen annos per MBq on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

##### Potilaan valmistelu

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

##### Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia vauvojen ja raskaana olevien naisten kanssa on vältettävä ensimmäisten 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

##### Erityisvaroitukset

On erittäin suositeltavaa, että valmisteen nimi ja eränumero merkitään muistiin aina ROTOP-NanoHSA 0,5 mg -valmistetta potilaalle annettaessa, jotta voidaan säilyttää yhteys potilaan ja valmiste-erän välillä.

Tavanomaisiin toimenpiteisiin, joilla ehkäistään infektioita, jotka johtuvat ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä, ovat mm. luovuttajien valinta, yksilöllisten luovutusten ja plasmapoolien seulonta spesifisten infektiomerkkiaineiden varalta, ja tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttö virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta, kun ihmisen verestä tai plasmasta

valmistettuja lääkevalmisteita annetaan, tartunnanaiheuttajien välittymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois.

Tämä koskee myös tuntemattomia tai hiljattain löydettyjä viruksia ja muita patogeeneja.

Ei ole olemassa raportteja, joissa ilmoitettaisiin viruksen siirtymisestä sellaisen albumiinin mukana, joka on valmistettu Euroopan farmakopean mukaisesti vakiintuneilla prosesseilla.

Lymfoskintigrafiaa ei suositella potilaalla on täydellinen imusuoni tukos, koska injektiokohtiin voi kohdistua säteilyvaara. Injektio ihon alle on annettava painamatta löysää sidekudosta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ympäristöön kohdistuvaan vaaraan liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty aikuisilla eikä lapsilla.

Lymfoangiografiassa käytetty jodioitu varjoaine voi häiritä imukudosjärjestelmän kuvausta, jossa käytetään nanokolloidista teknetium (<sup>99m</sup>Tc) -albumiinia.

#### **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

Raskaana oleville naisille suoritettavat radionukliditoimenpiteet sisältävät myös säteilyannoksen sikiölle. Vain oleelliset tutkimukset tulee näin ollen suorittaa raskauden aikana, kun todennäköinen hyöty ylittää suuresti äidin ja sikiön saaman riskin.

Raskauden aikana lantion alueen lymfoskintigrafia on ehdottoman vasta-aiheinen, koska isotooppi voi kertyä lantion imusolmukkeisiin (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

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

Jos antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 24 tunniksi ja eritetty maito on hävitettävä.

Lähikontaktia vauvojen kanssa on rajoitettava injektion jälkeisten 24 tunnin ajan.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ROTOP-NanoHSA 0,5 mg -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa kerrotaan, miten esiintyvyydet esitetään tässä kohdassa:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

### *Immuunijärjestelmä*

Esiintyvyys tuntematon: Allerginen reaktio (yliherkkyysoire) proteiineille, ja yliherkkyysoireet (mukaan lukien hyvin harvinainen, hengenvaarallinen anafylaksia)

Hyvin harvinainen: paikalliset reaktiot, ihottuma, kutina, huimaus, hypotensio

### *Muut sairaudet*

Ionisoivalle säteilylle altistuminen liittyy syövän ilmaantumiseen ja mahdollisten perinnöllisten sairauksien kehittymiseen. Koska efektiivinen annos on 0,4 mSv, kun suurin suositeltu aktiivisuus 200 MBq annetaan vartijaimusolmukkeen havaitsemiseksi rintasyövässä, näiden haittavaikutusten todennäköisyys on oletettavasti pieni.

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi),

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri,

PL 55

00034 FIMEA

Tartunnanaiheuttajia koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

## 4.9 Yliannostus

Jos nanokolloidista teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinia käytettäessä annetaan yliannos säteilyä, mitään käytännöllistä toimenpidettä ei voida suositella vähentämään tyydyttävällä tavalla kudoksen altistumista säteilyn yliannokselle, koska nanokolloidinen teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )albumiini eliminoituu huonosti virtsaan ja ulosteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) nanokolloidi, ATC-koodi: V09DB01

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisia tutkimuksia varten käytettyinä kemiallisina pitoisuuksina nanokolloidisella teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinilla ei näytä olevan farmakodynaamisia vaikutuksia.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Jakautuminen

Ihon alle sidekudokseen annetun injektion jälkeen 30–40 % annetusta nanokolloidista teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinipartikkeleista suodattuu imuhiussuoniin. Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinin nanokokoiset kolloidiset partikkelit siirtyvät sitten imusuonia pitkin alueellisiin imusolmukkeisiin ja suuriin imusuoniin ja lopulta ne jäävät kiinni toiminnallisten imusolmukkeiden retikkelisoluihin.

### Eliminaatio

Histiosyytit fagosytoivat osan injektoidusta annoksesta injektiokohdassa. Toinen osa näkyy veressä ja kasautuu enimmäkseen maksan, pernan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmään; vähäisiä jäämiä poistuu munuaisten kautta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa hiirille laskimoon annettujen 800 mg:n kertainjektoiden ja rotille laskimoon annettujen 950 mg:n kertainjektoiden jälkeen ei havaittu eläinten kuolemia tai suuria patologisia muutoksia ruumiinavauksessa. Paikallisia reaktioita ei havaittu sen jälkeen, kun hiirille ja rotille oli annettu injektiona ihon alle nanokolloidisia albumiini partikkeleita 1 g/painokilo, 0,9 prosenttisessa keittosuolaliuoksessa.

Nämä annokset vastaavat 50 pullon sisältöä per painokilo, joka on 3500-kertainen ihmisen maksimaaliseen annokseen verrattuna.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi säännöllisesti tai jatkuvasti.

Mutagenisuustutkimuksia tai pitkän aikavälin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole suoritettu.

Lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole saatavilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti  
Glukoosi  
Poloksameeri 238  
Dinatriumfosfaattidihydraatti, E339  
Natriumfytaatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

24 kuukautta

Radioleimauksen jälkeen: 12 tuntia. Säilytä alle 25 °C radioleimauksen jälkeen.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus radioleimauksen jälkeen on osoitettu 12 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta tuote olisi käytettävä välittömästi, ellei avaamis-/radiomerkintä-/laimennusmenetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Jos -valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen radioleimauksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten säädösten mukaisesti.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 ml:n nimelliskoko, useita annoksia sisältävät boorisilikaattilasiset injektiopullot (tyypin I Ph. Eur.) joka on suljettu tiiviisti synteettisestä kumista valmistetulla ja alumiinisella suojuksapselilla.

Pakkauskooko: 5 injektiopulloa

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset

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

Radioaktiiviset lääkkeet on valmistettava tavalla, joka täyttää sekä säteilyturvallisuuden että radioaktiivisten lääkkeiden laatuvaatimukset. On ryhdyttävä asianmukaisiin aseptisiin varotoimiin. Injektiopullon sisältö on tarkoitettu käytettäväksi vain nanokolloidisen teknetium(<sup>99m</sup>Tc) -albumiinin valmistukseen eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle käymättä ensin läpi valmistelevaa toimenpidettä. Ohjeita lääkevalmisteen valmistamiseen ennen antoa, ks. kohta 12.

Jos tämän injektiopullon eheys missään vaiheessa valmistelun aikana heikkenee, sitä ei saa käyttää. Antotoimenpiteet on tehtävä siten, että lääkevalmisteen kontaminaation ja käyttäjien säteilyaltistuksen riski minimoidaan. Riittävä suojaus on pakollinen.

Valmisteyhdistelmän sisältö ennen käyttöön valmistamista ei ole radioaktiivinen. Kuitenkin sen jälkeen kun *natriumperteknetaatti* (<sup>99m</sup>Tc), Ph. Eur. lisätään, lopullinen valmiste on suojattava riittävästi. Radioaktiivisten lääkkeiden antaminen saa aikaan toisille henkilöille riskejä, jotka aiheutuvat ulkoisesta säteilystä tai virtsan, oksennuksen tai muiden biologisten nesteiden roiskeiden aiheuttamasta kontaminaatiosta. Näin ollen säteilyltä on suojauduttava 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

Puh: +49 (0) 351 – 26 310 100

Faksi: +49 (0) 351 – 26 310 303

Sähköposti: [service@rotop-pharmaka.de](mailto:service@rotop-pharmaka.de)

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31281



## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.08.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.03.2019

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2022

## 11. DOSIMETRIA

Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tuotetaan ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ )-generaattorilla ja se hajoaa gammasäteilyn emission kautta teknetiumiksi ( $^{99}\text{Tc}$ ) siten, että keskimääräinen energia on 141 keV ja puoliintumisaika on 6,02 tuntia. Teknetiumia ( $^{99}\text{Tc}$ ) voidaan pitkän puoliintumisaikansa ( $2,13 \times 10^5$  vuotta) vuoksi pitää näennäisesti vakaana.

### Säteilyaltistus

#### *Lymfoskintigrafia*

Säteilyannoksen arviointi perustuu MIRD-menetelmään.

70 kg:n painoisen potilaan absorboimat säteilyannokset, ihmisen kolloidisten  $^{99m}\text{Tc}$ -albumiini partikkelien ihon alle injisoinninkeon, raportoidaan jäljempänä. Jäljempänä luetellut tiedot perustuvat MIRD-viitearvoihin ihmiselle sekä MIRD S -arvoihin ja ne on laskettu elimiin kertymistä ja verestä poistumista koskevista biologisista tiedoista.

Elin	Imeytynyt annos ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )
Injektiokohta	12000
Imusolmukkeet	590
Maksa	16
Virtsarakko (seinämä)	9,7
Perna	4,1
Luuydin (punainen)	5,7
Munasarjat	5,9
Kivekset	3,5
Koko keho	4,6

70 kg:n painoiselle potilaalle ihon alle annetusta aktiivisuudesta 110 MBq saatava efektiivinen annos on noin 0,44 mSv.

Annetusta aktiivisuudesta 110 MBq aiheutuva tyypillinen säteilyannos kohde-elimien (imusolmukkeet) on 65 mGy ja tyypillinen säteilyannos kriittiseen elimiin (injektiokohta) on 1320 mGy.

#### *Vartijaimusolmukkeen havaitseminen*

Ihon alle annossa vartijaimusolmukkeen havaitsemiseksi oletetaan, että injektiokohtaan annettava annos, joka vaihtelee huomattavasti paikan, injisoidun tilavuuden, injektioiden lukumäärän ja retention mukaan, voidaan jättää huomiotta, koska sen vaikutus koko efektiiviseen annokseen on ihon suhteellisen vähäisen sädeherkkyyden ja pienestä myötävaikutuksen vuoksi suhteellisen vähäinen.

Vartijaimusolmukkeen havaitsemisessa rintasyövässä jäljempänä luetellut tiedot (ICRP 106) perustuvat oletukseen, ettei vuotoa tapahdu ja että jäljellä olevaan rintaan imeytynyt annos on vastaava kuin annos keuhkoihin.

Elimet	Imeytynyt annos per annettu aktiivisuus (mGy/MBq)			
	6 tuntia poistumiseen		18 tuntia poistumiseen	
	Aikuinen	15-vuotias	Aikuinen	15-vuotias
Lisämunuaiset	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Virtsarakon seinämä	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Luum pinta	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Aivot	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Rintarauhaset	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Sappirakko	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Ruoansulatus elimistö				
Maha	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Ohutsuoli	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Paksusuoli	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Ylempi paksusuoli	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Alempi paksusuoli	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Sydän	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Munuaiset	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Maksa	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Keuhkot	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Lihakset	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Ruokatorvi	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Munasarjat	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Haima	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Punainen luuydin	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Iho	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Perna	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Kateenkorva	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Kilpirauhanen	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Kohtu	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Muut elimet	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
<b>Vaikuttava Annos (mSv/MBq)</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,0020</b>	<b>0,0024</b>

70 kg:n painoisella aikuisella maksimaalisesta ihon alle annettavasta suositellusta aktiivisuudesta, 200 MBq saatava efektiivinen annos kun poistetaan injektiokohta 18 tuntia injektion jälkeen, on noin 0,4 mSv.

## 12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste on vedettävä ruiskuun aseptisissä olosuhteissa. Injektionpulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään tulpan kautta käyttämällä kerta -annosruiskua, jossa on sopiva suojaus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista antolaitetta.

Jos tämän pullon eheys heikkenee, valmistetta ei saa käyttää.

### Valmistusmenetelmä

ROTOP-NanoHSA 0,5 mg ei sisällä säilöntäaineita.

On noudatettava aseptiikkaa ja otettava huomioon säteilyturvallisuus.

Nanokolloidisen teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinin muodostuminen riippuu riittävästä tinapitoisuudesta pelkistyneessä tilassa. Hapettuminen voi vaikuttaa valmisteeseen laatuun. Injektiopulloon ei saa päästä yhtään ilmaa.

Käytettävän nanokolloidisen teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinin spesifisen aktiivisuuden on oltava mahdollisimman suuri, koska vain noin 1–2 % aktiivisuudesta rikastuu imusolmukkeisiin ihonalaisen annon jälkeen. Näin ollen on suositeltavaa käyttää tuoretta generaattorin eluaattia, joka on eluoitu hieman ennen radioleimausta. Leimaus on suoritettava juuri ennen antoa niin että saadaan aikaan korkein mahdollinen aktiivisuus.

Lapsilla käytettäessä valmiste voidaan laimentaa korkeintaan 1:50 0,9-prosenttisella natriumkloridin injeksiolla.

#### Leimaus radioaktiivisella aineella / injektionesteen, suspension valmistus

1. Aseta injeksiopullo sopivaan lyijysuojaan.
2. Lisää 185–5550 MBq 1–5 ml:aan natriumperteknetaatti ( $^{99m}\text{Tc}$ )-liuosta pulloon steriilillä ruiskulla. Vedä sitten pois sama tilavuus tyypeä injeksiopullostaa käyttämällä samaa ruiskua liiallisen paineen välttämiseksi. Älä käytä tyhjennysneulaa.
3. Liuota kuiva aine kääntelemällä pulloa toistuvasti; anna seistä 10 min huoneenlämpötilassa.
4. Ravistele injektionestettä, suspensiota, varovasti välittömästi ennen annoksen ottamista injeksiopullostaa. Ravistele ruiskua monta kertaa ennen injeksiota.

#### Käyttövalmiin suspension ominaisuudet

Tilavuus	1 - 5 ml
Väri	kirkas, väritön
Partikkelit	yli 95 % pienempiä kuin 80 nm
Radiolaimattu kolloidi	≥ 95 %
pH-arvo	7 – 8

#### Leimauksen saannon testaus

Käyttövalmiin injektionesteen, suspension radiokemiallista puhtautta voidaan valvoa ohutkerroskromatografialla.

#### **Menetelmä A:**

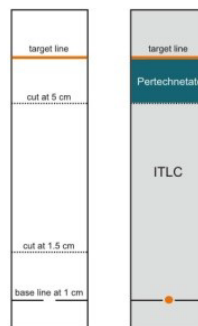
Ohutkerroslevy	Silika geeli 60
Liuotin	Asetoni
Ajomatka	10 – 15 cm
Kehitysaika	15 – 20 minuuttia
Detektori	sopiva detektori

Nanokolloidinen teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiini pysyy lähtökohdassa, vapaa ( $^{99m}\text{Tc}$ ) perteknetaatti löytyy läheltä liuotinrintamaa.

Käyttövalmis injektioneste, suspensio ei saa sisältää enempää kuin 5 % vapaata ( $^{99m}\text{Tc}$ ) perteknetaattia ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

**(Vaihtoehtoinen) menetelmä B:**

Ohutkerroslevy	ITLC-SA
Liutin	Metyylietyyliketoni (MEK)
Ajomatka	5 cm
Kehitysaika	5 – 10 minuuttia
Detektori	sopiva detektori



Nanokolloidinen teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiini pysyy lähtökohdassa, vapaa ( $^{99m}\text{Tc}$ ) perteknetaatti löytyy läheltä liuotinrintamaa.

Käyttövalmis injektioneste, suspensio ei saa sisältää enempää kuin 5 % vapaata ( $^{99m}\text{Tc}$ ) perteknetaattia ja se on käytettävä 12 tunnin sisällä.

*Havaitseminen radioaktiivisuuden laskentalaitteilla ilman erityistä resoluutiota:*

Kehittämisen jälkeen poista liuska kromatografia-astiasta, anna kuivua ja leikkaa määritellystä kohdasta. Mittaa radioaktiivisuus kummastakin osasta erikseen. Laske yläosan aktiivisuuden ja kokonaisaktiivisuuden suhde.

*Havaitseminen säteilyskannerilla:*

Kehittämisen jälkeen poista liuska kromatografia-astiasta, anna kuivua ja mittaa aktiivisuuden jakauma ja näytä ne kromatogrammissa. Laske yksittäisten huippujen prosentiosuudet.

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

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

#### **ROTOP-NanoHSA 0,5 mg**

Beredningssats för radioaktivt läkemedel

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg nanokolloidalt humant albumin.

Minst 95 % av kolloidalpartiklarna av humant albumin har en diameter på  $\leq 80$  nm.

ROTOP-NanoHSA är berett från humant serumalbumin som härrör från humana bloddonationer som testats enligt EG:s regelverk.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium: 0,009 mmol (0,2 mg) per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel

Vitt eller nästan vitt frystorkat

Pulver till injektionsvätska, suspension

För radiomärkning med *natrium(<sup>99m</sup>Tc)-perteknetatlösning*

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Läkemedlet är avsett för vuxna och för den pediatrika populationen. Efter radiomärkning med *natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-lösning* används den erhållna lösningen av nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin för:

- lymfscintigrafi för att visa lymfsystemets integritet och differentiera venös från lymfatisk obstruktion.
- preoperativ bildtagning och intraoperativ detektion av sentinel lymfkörtel vid melanom, bröstcancer, peniskarcinom, skivepitelkarcinom i munhålan och vulvakarcinom.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlet får endast administreras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal med teknisk expertis när det gäller att utföra och tolka kartläggning av sentinel lymfkörtel.

### Dosering

#### *Vuxna och äldre patienter*

Nedanstående aktiviteter rekommenderas:

- Lymfskanning: rekommenderad aktivitet vid en eller flera subkutana (interstitiella) injektioner är 20 – 110 MBq per injektionsställe.
- Detektion av sentinel lymfkörtel:
  - Dosen beror på tidsintervallet mellan injektion och bildtagning eller operation.
  - Melanom: 10 – 120 MBq i flera doser genom intradermal peritumoral injektion.
  - Bröstcancer: 5 – 200 MBq i flera doser, som var och en är på 5 – 20 MBq och som administreras genom intradermal, subdermal eller periareolär injektion (ytliga tumörer) respektive genom intratumoral eller peritumoral injektion (djupa tumörer).
  - Peniskarcinom: 40 – 130 MBq i flera doser, som var och en är på 20 MBq, och som administreras intradermalt runt tumören.
  - Skivepitelkarcinom i munhålan: 15 – 120 MBq, som administreras genom en eller flera peritumorala injektioner.
  - Vulvakarcinom: 60 – 120 MBq, som administreras genom peritumoral injektion.

#### *Nedsatt njurfunktion/nedsatt leverfunktion*

Man måste överväga noga vilken aktivitet som ska administreras eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

#### *Pediatrisk population*

Rekommendationen är att de aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar ska beräknas baserat på rekommenderat aktivitetsintervall för vuxna och justeras efter kroppsvikten. Paediatric Task Group inom European Association of Nuclear Medicine (EANM 1990) rekommenderar att man beräknar den administrerade aktiviteten baserat på kroppsvikten enligt följande tabell.

Kroppsvikt (kg)	Del av vuxen dos	Kroppsvikt (kg)	Del av vuxen dos
3	0,1	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 – 54	0,90
24	0,53	56 – 58	0,92
26	0,56	60 – 62	0,96
28	0,58	64 – 66	0,98
30	0,62	68	0,99

Vid användning till barn kan läkemedlet spädas innan administrering, se avsnitt 12.

### Administreringssätt

För flerdosanvändning.

- Lymfscintigrafi: Läkemedlet ges som en eller flera subkutana injektioner, beroende på de anatomiska områden som ska undersökas och på tidsintervallet mellan injektion och bildtagning. Den injicerade volymen får inte överskrida 0,2 – 0,3 ml. Man får inte administrera en volym på mer än 0,5 ml per injektionsställe. Innan man ger den subkutana injektionen, ska man kontrollera genom aspiration att man inte av misstag har punkterat ett blodkärl.
- Detektion av sentinel lymfkörtel:
  - Melanom: aktiviteten administreras som fyra doser runt tumören/ärret genom injektion av volymer på 0,1 – 0,2 ml.
  - Bröstcancer: en (1) injektion av en liten volym (0,2 ml) rekommenderas. Flera injektioner kan användas under särskilda omständigheter/förhållanden. Vid ytliga injektioner kan stora volymer störa det normala lymfflödet, därför rekommenderas volymer på 0,05 – 0,5 ml. Vid peritumorala injektioner kan större volymer (t.ex. 0,5–1,0 ml) ges.
  - Peniskarcinom: dosen administreras trettio minuter efter lokalbedövningsspray genom intradermal injektion i tre eller fyra depåer om 0,1 ml runt tumören (totalt 0,3 – 0,4 ml). Vid stora tumörer som inte är begränsade till ollonet, kan läkemedlet administreras i förhuden.
  - Skivepitelkarcinom i munhålan: aktiviteten administreras som två till fyra doser runt tumören/ärret, med en total volym på 0,1 – 1,0 ml.
  - Vulvakarcinom: aktiviteten administreras som fyra peritumorala doser med en total volym på 0,2 ml.

*Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Läkemedlet måste beredas innan det administreras till patienten. Anvisningar om extemporeberedning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

Denna produkt är inte avsedd för regelbundet eller kontinuerligt bruk.

Skaka den radiomärkta injektionssuspensionen (nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin) omedelbart innan dosen dras upp ur injektionsflaskan. Snurra injektionssprutan flera gånger före injektionen.

Bildtagning

- Lymfskanning: Injektionen ges subkutant efter att man kontrollerat genom aspiration att inga blodkärl punkterats av misstag. Vid bildtagning av nedre extremiteter tas dynamiska bilder direkt efter injektion och statiska bilder 30 - 60 minuter senare. Vid parasternal lymfskanning kan upprepade injektioner och ytterligare bilder vara nödvändiga.
- Detektion av sentinel lymfkörtel:
  - Melanom: Lymfscintigrafiska bilder tas med start efter injektionen och regelbundet därefter tills den sentinella lymfkörteln visualiseras.
  - Bröstcancer: Scintigrafiska bilder av bröst och axillär region kan tas som tidig detektion (15 – 30 min) och sen detektion (3 timmar) efter injektion.
  - Peniskarcinom: Dynamisk bildtagning kan utföras omedelbart efter injektion och följt av statisk bildtagning 30 minuter, 90 minuter och 2 timmar efter injektion, genom användning av en dual-head-gammakamera.
  - Skivepitelkarcinom i munhålan: Dynamisk bildtagning i 20 – 30 minuter med start omedelbart efter injektionen. Två eller tre samtidigt statiska bilder från en eller båda sidor av anteriora och laterala projektionerna rekommenderas. Statische bilder kan upprepas efter 2 timmar, efter 4 – 6 timmar eller alldeles innan operation. Bildtagning med SPECT kan förbättra identifieringen av sentinel lymfkörtel, speciellt nära injektionsstället. Upprepad injektion och bildtagning kan övervägas; dock är det lämpligast att gå vidare med dissektion av halsen för att undvika en falskt negativ sentinel lymfkörtel.
  - Vulvakarcinom: bildtagning sker med start efter injektionen och var 30:e minut därefter tills den sentinella lymfkörteln/lymfkörtlarna visualiseras. Injektion och bildtagning kan utföras dagen innan operation eller på operationsdagen. Bildtagning i plan i 3 – 5 minuter i anterior och lateral vy samt efterföljande SPECT/CT-bilder rekommenderas.

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon komponent i det märkta radioaktiva läkemedlet.

I synnerhet är användning av nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin kontraindicerat för personer med tidigare överkänslighet mot produkter som innehåller humant albumin.

För patienter med fullständig lymfobstruktion rekommenderas inte lymfscintigrafi på grund av risken för strålningsnekros vid injektionsstället.



Under graviditet är lymfscintigrafi som omfattar bäckenet strikt kontraindicerat på grund av ackumulering i bäckenets lymfkörtlar.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga, livshotande, fatale anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner måste alltid beaktas.

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar, ska administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas och vid behov ska intravenös behandling sättas in. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i nödsituationer ska nödvändiga läkemedel och medicinsk utrustning såsom endotrakealtub och ventilator finnas lätt tillgängliga.

##### Bedömning av individuell risk/nytta

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

##### Nedsatt njurfunktion/nedsatt leverfunktion

För dessa patienter krävs en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering (se avsnitt 4.2).

##### Pediatrisk population

Information om användning i den pediatrika populationen finns i avsnitt 4.2.

Det krävs ett noggrant övervägande av nytta och risker eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

##### Förberedelse av patienten

För att minska strålningen ska patienten vara väl hydrerad innan undersökningen påbörjas och uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen.

##### Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska minimeras under de första 24 timmarna efter injektionen.

##### Särskilda varningar

Det rekommenderas starkt att varje gång ROTOP-NanoHSA 0,5 mg-läkemedlet administreras till en patient ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras för att upprätthålla spårbarhet mellan patienten och läkemedelsatsen.

Standardåtgärder för att förhindra infektioner från användning av medicinska produkter som tillverkats från humant blod eller plasma omfattar noggrant urval av donatorer, screening av individuella donationer och plasmapooler för specifika markörer för infektion och vidtagande av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/avlägsnande av virus. Trots detta kan risken för smittspridning vid användning av läkemedel som tillverkats från humant blod eller plasma inte helt uteslutas.

Detta gäller även okända eller nya virus och patogener.

Det har inte funnits några rapporter om virusöverföringar i albumin som tillverkats enligt specifikationer i europeiska farmakopén och standardiserade processer.

Lymfscintigrafi rekommenderas inte för patienter med fullständig lymfobstruktion på grund av den potentiella strålningsrisken vid injektionsställena. Den subkutana injektionen måste ske utan något tryck in i lös bindväv.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

För försiktighetsåtgärder avseende miljörisker, se avsnitt 6.6.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts på vuxna eller barn.

Jodkontrastmedium som används vid lymfangiografi kan störa lymfskanning med användning av nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Kvinnor i fertil ålder

Vid avsikt att administrera radiofarmaceutiska läkemedel till kvinnor i fertil ålder är det viktigt att utreda om kvinnan är gravid. En kvinna som har haft en utebliven menstruation ska anses vara gravid tills det går att bevisa att det inte är så. Om det föreligger oklarheter kring eventuell graviditet (om kvinnan har haft utebliven menstruation eller om menstruationen är oregelbunden, etc.), ska alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

##### Graviditet

Radionuklidprocedurer som utförs på gravida kvinnor innebär även exponering av fostret. Endast ytterst nödvändiga undersökningar ska därför utföras under graviditet och endast då den sannolika nyttan är mycket större än risken för mor och barn.

Under graviditet är lymfscintigrafi som omfattar bäckenet strikt kontraindicerat på grund av ackumulering i bäckenets lymfkörtlar (se avsnitt 4.3).

##### Amning

Innan radiofarmaceutiska läkemedel administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att vänta med administrering av radionuklid tills modern har slutat amma övervägas samt valet av radiofarmaceutiska läkemedel med avseende på utsöndring av aktivitet i bröstmjölken.

Om den administration som väljs anses vara nödvändig ska amning avbrytas under 24 timmar och den utsöndrade bröstmjölken inte användas.

Nära kontakt med spädbarn ska minimeras under de första 24 timmarna efter injektionen.

##### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

ROTOP-NanoHSA 0,5 mg-läkemedlet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Nedanstående tabell visar hur frekvenserna anges i detta avsnitt:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )  
Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )  
Mindre vanliga ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )  
Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ )  
Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )  
Ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)

#### *Immunsystemet*

Ingen känd frekvens: Allergisk reaktion (överkänslighetsreaktion) mot protein och överkänslighetsreaktioner (inklusive mycket sällsynt livshotande anafylaxi).

Mycket sällsynta: lokala reaktioner, utslag, klåda, yrsel, blodtrycksfall

#### *Andra sjukdomar*

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en potential för utveckling av ärftliga missbildningar. Eftersom den effektiva dosen är 0,4 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten på 200 MBq administreras för detektion av sentinel lymfkörtel vid bröstcancer, förväntas sannolikheten för att dessa biverkningar ska uppträda 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 via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

För säkerhet beträffande överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

## **4.9 Överdoser**

I händelse av administrering av en strålningsöverdos med nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin finns det inga praktiska åtgärder som kan rekommenderas för att på ett tillfredsställande sätt minska vävnadsexponeringen, eftersom nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin elimineras i liten utsträckning i urin och avföring.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)nanokolloid, ATC-kod: V09DB01

#### Farmakodynamiska effekter

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar förefaller det inte som om nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin har någon farmakodynamisk aktivitet.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

Efter subkutan injektion i bindväv filtreras 30 - 40 % av de administrerade nanokolloidala partiklarna av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin in i lymfkapillärerna. De nanokolloidala partiklarna av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin transporteras sedan genom lymfkärnen till regionala lymfkörtlar och huvudlymfkärnen och fastnar slutligen i retikulära celler i funktionära lymfkörtlar.

### Eliminering

En fraktion av den injicerade dosen fagocyteras av histiocyter vid injektionsstället. Ytterligare en fraktion hamnar i blodet och ansamlas i huvudsak i RES i levern, mjälten och benmärg; små spärmängder elimineras via njurarna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på möss och råttor visade att efter en enda intravenös injektion på 800 mg respektive 950 mg observerades inga dödsfall och inga makroskopiska patologiska förändringar vid obduktion. Inga lokala reaktioner observerades hos varken möss eller råttor efter subkutan injektion av 1 g nanokolloidala albuminpartiklar/kg kroppsvikt med 0,9 % koksaltlösning.

Dessa doser motsvarar innehållet i 50 flaskor per kg kroppsvikt vilket är 3 500 gånger jämfört med maximal dos till människa.

Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Mutagenicitetsstudier och långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts.

Reproduktionstoxikologiska studier är ej tillgängliga.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Stannokloriddihydrat

Glukos

Poloxamer 238

Dinatriumfosfatdihydrat, E339

Natriumfytat

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

24 månader

Efter radiomärkning: 12 timmar. Förvaras vid högst 25 °C efter radiomärkning.

Vid användning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 12 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart om inte metoden för öppning/beredning/utspädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske enligt nationella lagar som gäller för radioaktiva material.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml nominell kapacitet, multidos injektionsflaskor av borsilikatglas (Typ I Ph. Eur.), förslutna med syntetiska gummiproppar och ett klämlöck av aluminium.

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska endast mottagas, användas och administreras av auktoriserad personal i avsedda kliniska utrymmen. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion ska utföras enligt gällande föreskrifter eller den officiella organisationens tillämpliga licenser.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller krav på både strålningssäkerhet och läkemedelskvalitet. Lämpliga aseptiska åtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för beredning av nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin och får ej administreras direkt till patienten utan att först beredas.

För anvisningar om extemporeberedning av läkemedlet innan administrering se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan vid något tillfälle under beredningen av läkemedlet skadas, får den inte användas.

Administreringen ska utföras på ett sådant sätt att risken för att läkemedlet kontamineras och sjukhuspersonal utsätts för strålning minimeras. Adekvat strålskydd är obligatoriskt.

Innehållet i satsen är inte radioaktivt före extemporeberedning. Efter tillsats av natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc) (Ph. Eur.) måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risk för andra personer att utsättas för extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar eller andra biologiska vätskor. 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 OCH  
TILLVERKARE**

ROTOP Pharmaka GmbH  
Bautzner Landstrasse 400  
01328 Dresden  
Tyskland  
Tel: +49 (0) 351 – 26 310 100  
Fax: +49 (0) 351 – 26 310 303  
E-post: service@rotop-pharmaka.de

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31281

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.8.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.09.2022

## 11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc) framställs med en (<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc)-generator och sönderfaller under emission av gammastrålning med en medelenergi på 141 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium(<sup>99</sup>Tc), vilket, med tanke på den långa halveringstiden på  $2,13 \times 10^5$  år, kan betraktas som kvasistabilt.

### Strålningsexponering

#### *Lymfscintigrafi*

Uppskattningen av stråldosen är baserad på MIRD-metoden.

Här nedan rapporteras de stråldoser som absorberas av en patient som väger 70 kg, efter subkutan injektion av kolloidala partiklar av <sup>99m</sup>Tc-humant albumin. De data som listas nedan är baserade på referenspersonen och S-värden enligt MIRD och har beräknats från biologiska data för upptag i organ och blodclearance.

Organ	Absorberad dos ( $\mu$ Gy/MBq)
Injektionsställe	12000
Lymfkörtlar	590
Lever	16
Urinblåsa (vägg)	9,7
Mjälte	4,1
Benmärg (röd)	5,7
Äggstockar	5,9
Testiklar	3,5
Helkropp	4,6

Subkutan administrering av en maximal rekommenderad aktivitet på 110 MBq till en vuxen person som väger 70 kg ger en effektiv dos på cirka 0,44 mSv.

Vid en administrerad aktivitet på 110 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (lymfkörtlarna) 65 mGy och den typiska stråldosen till det kritiska organet (injektionsstället) 1320 mGy.

#### *Detektion av sentinel lymfkörtel*

Vid subkutan administrering för detektion av sentinel lymfkörtel förutsätts det att dosen på injektionsstället, som varierar mycket beroende på lokalisation, injektionsvolym, antal injektioner och retention, kan ignoreras till följd av den relativt låga strålkänsligheten hos huden och den försumbara påverkan detta har på den totala effektiva dosen.

Vid detektion av sentinel lymfkörtel vid bröstcancer förutsätter nedan listade data (ICRP 106) att inget läckage förekommer och att den absorberade dosen till det kvarvarande bröstet är densamma som dosen till lungorna.

Organ	Absorberad stråldos per injicerad aktivitet (mGy/MBq)			
	6 timmar till avlägsnande		18 timmar till avlägsnande	
	vuxen	15 år	vuxen	15 år
Binjurar	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Blåsväggen	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Benytorna	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Hjärnan	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Bröst	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Gallblåsa vägg	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Mag-tarmkanalen				
Magen	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Tunntarmen	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Kolon	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Tarmväggen övre kolon	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Tarmväggen, lägre kolon	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Hjärtat	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Njurarna	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Levern	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Lung	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Muskler	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Matstrupen	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Äggstockarna	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Bukspottkörteln	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Röda benmärgen	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Hud	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Mjälte	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Bräss	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Sköldkörtel	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Livmodern	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Resterande organ	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
<b>Effektiv dos per enhet verksamhet administreras (mSv/MBq)</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,0020</b>	<b>0,0024</b>

Subkutan administrering av en maximal rekommenderad aktivitet på 200 MBq till en vuxen person som väger 70 kg, med avlägsnande av injektionsstället 18 timmar efter injektionen, leder till en effektiv dos på cirka 0,4 mSv.



## 12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Aspiration ska ske under aseptiska förhållanden. Gummiproppen måste desinficeras innan injektionsflaskan öppnas. Lösningen ska dras upp genom proppen med hjälp av en endospruta försedd med lämpligt strålskydd och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiskt appliceringssystem.

Om injektionsflaskan är skadad får läkemedlet inte användas.

### Beredning

ROTOP-NanoHSA 0,5 mg innehåller inga konserveringsmedel.

Aseptisk beredning och strålningsskydd är nödvändiga åtgärder.

Bildandet av nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin är beroende av en tillräcklig mängd term i reducerat tillstånd. Oxidering kan påverka beredningens kvalitet. Införsel av luft ska strikt undvikas.

Den specifika aktiviteten hos det applicerade nanokolloidala teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albuminet ska vara så hög som möjligt, eftersom endast cirka 1 - 2 % av aktiviteten förstärks i lymfkörtlar efter subkutan administrering. Det rekommenderas därför att ett färskt eluat från en generator som eluerats kort tid innan radiomärkning används. Märkning ska utföras med högsta möjliga aktivitet kort tid innan administrering.

För användning på barn kan produkten spädas upp till 1:50 med 0,9 % natriumkloridinjektion.

### Radiokemisk märkning / beredning av en injektionssuspension

1. Placera injektionsflaskan i ett lämpligt blyskydd.
2. Tillsätt 185 - 5550 MBq i 1 - 5 ml natriumperteknetat (<sup>99m</sup>Tc)-lösning till injektionsflaskan med en steril spruta.  
Aspirera sedan samma mängd kväve från injektionsflaskan med samma spruta för tryckkompensation. Använd inte en luftningskanyl.
3. Lös upp den torra substansen genom att snurra på injektionsflaskan upprepade gånger; låt stå i 10 min i rumstemperatur.
4. Skaka försiktigt injektionssuspensionen direkt innan du aspirerar dosen från injektionsflaskan. Skaka sprutan flera gånger innan injektion.

### Egenskaper för beredd suspension som är klar att användas

Volym	1 - 5 ml
Färg	klar, färglös
Partiklar	mer än 95 % är mindre än 80 nm
Radiomärkt kolloid	≥ 95 %
pH-värde	7 - 8

### Test för märkningsresultat

Den radiokemiska renheten för injektionssuspensionen kan kontrolleras genom TLC.

**Metod A:**

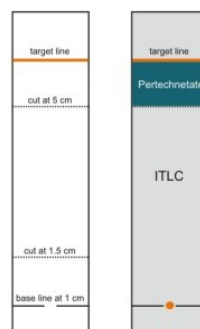
TLC-platta	Silikagel 60
Lösningsmedel	Aceton
Rinnavstånd	10 - 15 cm
Framkallningstid	15 - 20 minuter
Detektor	en lämplig detektor

Nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin stannar vid starten, fritt (<sup>99m</sup>Tc)pereteknetat återfinns i lösningsmedlets framkant.

Injektionssuspensionen som är redo att användas ska inte innehålla mer än 5 % fritt (<sup>99m</sup>Tc)pereteknetat och ska användas inom 12 timmar.

**(Alternativ) Metod B:**

TLC-platta	ITLC-SA
Lösningsmedel	Metyletylketon (MEK)
Rinnavstånd	5 cm
Framkallningstid	5 - 10 minuter
Detektor	en lämplig detektor



Nanokolloidalt teknetium(<sup>99m</sup>Tc)albumin stannar vid starten, fritt (<sup>99m</sup>Tc)pereteknetat återfinns i lösningsmedlets framkant.

Injektionssuspensionen som är redo att användas ska inte innehålla mer än 5 % fritt (<sup>99m</sup>Tc)pereteknetat och ska användas inom 12 timmar.

**Detektion med radioaktivitetsräknare utan särskild upplösning:**

Efter framkallning ska du ta ut remsan från kromatografikammaren. Låt den lufttorka och klipp itu den vid det markerade stället. Mät båda delarnas radioaktivitet var för sig. Räkna ut förhållandet mellan den övre delens aktivitet och den totala aktiviteten.

**Detektion med radioskanner:**

Efter framkallning ska du ta ut remsan ur kromatografikammaren. Låt den lufttorka, mät aktivitetsfördelningen och visa den i ett kromatogram. Beräkna procentsatserna för de enskilda topparna.

$$\text{Förorening } [\%] = \frac{\text{Aktivitet övre delen}}{\text{Aktivitet båda delarna}} \times 100 \%$$