

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Chromium [^{51}Cr] EDTA injektio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kromi [^{51}Cr] edetaatti 3,7 MBq/ml (37 MBq /pullo)
referenssipäivänä

Valmiste sisältää 0,64 mg/ml kromiedetaattia.

Kromi-51:n puoliintumisaika on noin 28 vuorokautta ja se hajoaa gammaemissiolla, jonka energia on 0,32 MeV.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Chromium [^{51}Cr] EDTA:n avulla määritetään glomerulusfiltraation suuruus tutkittaessa munuaisten toimintaa.

4.2. Annostus ja antotapa

Yleisesti suositeltava annos aikuisille ja vanhuksille on 1,1 - 6,0 MBq laskimonsisäisenä kertainjektiona tai jatkuvana infuusiona. Annettava radioaktiivinen annos riippuu sekä munuaispuhdistuman määritysmenetelmästä että säteilymittaustekniikasta. Suuremmat annokset aina 11 MBq:iin asti ovat mahdollisia käytettäessä ulkoisia mittausten menetelmiä.

Lasten annos on laskettava aikuisen annoksesta käyttämällä hyväksi painoon, kehon pinta-alaan tai ikään perustuvia laskukaavoja. Vastasyntyneillä ja alle vuoden ikäisillä on lisäksi otettava huomioon tutkittavan elimen koon suhde koko elimistön kokoon. Lapsilla suurin aktiivisuus ei saa ylittää 3,7 MBq:iä.

Seuraavia menetelmiä suositellaan lääkkeen annostelussa:

Kerta-annos laskimonsisäisenä injektiona

Infuusiomenetelmän monimutkaisuuden vuoksi (katso jäljempänä olevaa tekstiä) käytetään yleensä kertainjektiota. Tässä menetelmässä virtsanäytteiden kerääminen on tarpeetonta. Menetelmä ei kuitenkaan sovellu ödeemapotilaille, koska heillä tasapainon saavuttaminen plasmassa ja soluvälinesteessä olevien kromiedetaattipitoisuuksien välillä voi kestää jopa 12 tuntia.

Kertainjektion jälkeinen plasmapuhdistuma lasketaan injisoidun ^{51}Cr -EDTAn määrästä ja plasmanäytteissä ajan funktiona tapahtuvasta radioaktiivisuuden vähenemisestä. Laskemiseen on käytettävissä useita menetelmiä, joista

yksi on esitetty alla.

$^{51}\text{Cr-EDTA}$ annetaan intravenoosisti 3,7 MBq:n kerta-annos. Verinäytteitä kerätään sopivin aikavälein (esim. kahden, kolmen ja neljän tunnin kuluttua) ja uudelleen vielä 24 tunnin kuluttua, jos epäillään munuaisten vajaatoimintaa. Plasma erotetaan sentrifugoimalla ja plasmanäytteiden aktiivisuus mitataan. Samalla mitataan myös annetun annoksen sisältävän vertailunäytteen aktiivisuus. Plasman nettoaktiivisuus ilmaistaan osuutena koko annoksesta ja piirretään puolilogaritmi-paperille. Mittaustuloksille määritetään regressiosuora ja suora ekstrapoloidaan y-akselille. Nopeusvakio K saadaan suoran kulmakertoimesta. Näennäinen jakautumistilavuus V saadaan jakamalla annetun annoksen aiheuttama radioaktiivisuus plasman pitoisuudella, jota kuvaa y-akselin leikkauspiste. Plasmapuhdistuma C saadaan yhtälöstä

$$C = kV$$

Korjauskertoimen avulla voidaan haluttaessa $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -arvot korjata vastaamaan normaalin inuliinipuhdistuman arvoja.

Jatkuva laskimonsisäinen infuusio

Alkuannoksena annetaan 1,85 MBq intravenoosisti. Sen jälkeen annostusta jatketaan liuoksella, jonka pitoisuus on 37 kBq/ml käyttäen infuusionopeutta 0,5 ml/min. Noin 40 min:ssa pitoisuus plasmassa saavuttaa vakaan tason. Nyt kerätään virtsaa noin 15 min ja tämän jakson puolivälissä otetaan verinäyte. Plasma erotetaan ja sen radioaktiivisuus mitataan mahdollisimman nopeasti. Samoin menetellään virtsanäytteen kanssa. Tämä prosessi toistetaan kunnes kahden perättäisen plasmanäytteen radioaktiivisuus pysyy vakiona. Virtsa- ja plasmanäytteiden pitoisuudet sijoitetaan plasmapuhdistuman laskemista varten seuraavaan yhtälöön

$$C = \frac{UV}{P}$$

jossa C = plasmapuhdistuma, U = pitoisuus virtsassa, V = virtsan erityisnopeus ja P = pitoisuus plasmassa.

Jos virtsaneritys on vähäistä, voi olla tarpeen asettaa virtsarakkoon katetri, jotta kaikki virtsa määrättyltä aikaväliltä saataisiin talteen.

Jotkut tutkimuskeskukset voivat käyttää myös vaihtoehtoisia $^{51}\text{Cr-EDTA}$ n käyttöön perustuvia menetelmiä GFR:n määrittämiseen.

4.3. Vasta-aiheet

Ei ole todettu.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta pyydetään juomaan tavallista enemmän nestettä ja tyhjentämään virtsarakon niin usein kuin mahdollista lääkkeen ottamisen jälkeisinä tunteina, jotta virtsarakkoon kohdistuva säteilyannos ja radioaktiivisuuden kerääntyminen virtsarakkoon vähenisi.

Radioaktiivisia lääkkeitä saa käyttää ja käsitellä vain siihen valtuutettu henkilökunta, jolla on asianomainen lupa käyttää ja käsitellä radionuklideja.

Radioaktiivisia lääkkeitä saa vastaanottaa, käyttää ja annostella vain tehtävään koulutettu henkilökunta tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Minkäänlaisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole tähän mennessä todettu.

4.6. Raskaus ja imetys

Mitään tietoa tämän valmisteen käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole käytettävissä. Vaikutusta koe-eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu.

Jos on välttämätöntä antaa radioaktiivisia lääkkeitä lisääntymisessä oleville naisille, on mahdollinen raskaus aina selvitettävä. Jokaisen naisen, jolle kuukautiset ovat jääneet tulematta, katsotaan olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos esiintyy epävarmuutta, on tärkeää, että säteilyyn altistaminen on niin vähäistä kuin se halutun kliinisen informaation kannalta on mahdollista. Vaihtoehtoisia menetelmiä, jotka eivät sisällä ionisoivia säteitä, pitää harkita.

Radionuklidien käyttö raskaana oleville naisille merkitsee myös sitä, että sikiö saa säteilyä. Vain välttämättömät tutkimukset toteutetaan raskauden aikana, jos oletettu hyöty on suurempi kuin äidin ja sikiön altistamisesta tuleva riski.

Raskauden välttäminen kromi ^{51}Cr EDTAn käytön jälkeen ei ole välttämätöntä lisääntymisessä oleville naisille, koska säteilyannos on hyvin vähäinen lääkkeen nauttimisen jälkeen.

Ennen kuin radioaktiivista lääkettä annetaan imettävälle äidille, on ensin harkittava, voidaanko tutkimusta kohtuudella siirtää, kunnes rintaruokinta on ohi. Jos kuitenkin päädytään radioaktiivisen lääkkeen käyttöön, on pidettävä mielessä, että radioaktiivisuus siirtyy maitoon. Jos ^{51}Cr EDTAn antaminen on katsottu tarpeelliseksi, täytyy imettäminen keskeyttää 4 tunniksi ja pumpatun rintamaidon aktiivisuus on mitattava. Sen jälkeen kun radioaktiivinen taso maidossa ei aiheuta säteilyä lapselle kuin korkeintaan 1 mSv:n verran, se voidaan käyttää.

4.7. Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mitään vaikutuksia ei ole todettu tähän päivään mennessä.

4.8. Haittavaikutukset

Odottamattomia vaikutuksia on raportoitu ^{51}Cr -EDTAn kerta-annosten tai toistettujen annosten jälkeen, mutta niin harvoin, ettei yksittäisten reaktioiden esiintymistajuutta ole voitu määrittää. Lieviä allergisia reaktioita on kuvattu, mutta yksityiskohdista on vähän tietoa käytettävissä. Haittavaikutusten syitä ei tähän päivään mennessä ole voitu varmasti osoittaa.

Kunkin potilaan kohdalla radioaktiiviselle säteilylle altistamista on harkittava sitä taustaa vastaan, mikä todennäköinen hyöty tulee olemaan. Käytetyn annoksen tulee olla sellainen, että säteilytys on mahdollisimman alhainen, kun toisaalta pidetään mielessä haluttu diagnostinen tai terapeuttinen tulos.

Ionisoivalle säteilylle altistumisella on yhteys syövän ja perinnöllisten muutosten syntyyn. Nykyisen tietämyksen mukaan diagnostisissa isotooppitutkimuksissa saatava alhainen säteilyannos johtaa harvoin näihin haittavaikutuksiin.

Useimmissa diagnostisissa isotooppitutkimuksissa potilaan saama säteilyannos (EDE) on alle 20 mSv. Suuremmat annokset voivat olla perusteltuja joissakin erityistapauksissa.

4.9. Yliannostus

Vahingossa annetussa ^{51}Cr -EDTAn yliannostuksessa täytyy potilaaseen absorboitunutta säteilyä vähentää lisäämällä radionuklidin eliminaatiota. Tämä voidaan tehdä tyhjentämällä virtsarakko tavallista tehokkaammin, juottamalla potilasta, antamalla diureetteja ja katetroimalla virtsarakko.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: V09CX04

Kromi [^{51}Cr] edetaatti on kemiallisesti stabiili, hydrofiilinen metallikelaatti. Se ei vaikuta aineenvaihduntaan. Munuaisten toimintaan kromiedetaatti ei vaikuta suurinakaan määrinä. Käytettyinä annoksina kromiedetaatilla sellaisenaan ei ole mitään farmakodynaamista vaikutusta.

5.2. Farmakokinetiikka

Laskimoon annon jälkeen ^{51}Cr -EDTA-kompleksi erittyy melkein kokonaan munuaiskerästen kautta virtsaan (anuriasta kärsivällä potilaalla on raportoitu alle 1 %:n erittyvän ulosteeseen 24 tunnissa). Plasman proteiineihin sitoutumisaste on alle 0,5 %. Normaalin tai lähes normaalin glomerulusifiltraation omaavilla potilailla virtsaan 24 tunnissa muuttumattomana erittyneen kelaatin määrä on lähes 100 % annetusta annoksesta; ulosteeseen erittyy vähemmän kuin 0,1 %. Mitään merkittävää aktiivista tubulaarista eritystä tai reabsorptiota munuaisissa ei ^{51}Cr -edetaatilla ole. Kuitenkin pientä tubulaarista reabsorptiota, elimistöön kertymää tai kompleksin hajoamista on kutakin oletettu tapahtuvan, jotta voitaisiin selittää, miksi ^{51}Cr -edetaatilla saatu puhdistuman arvo on hieman pienempi kuin inuliinilla saatu.

Laskimoon annon jälkeen tasapaino ^{51}Cr -EDTAn pitoisuuksissa intra- ja ekstravaskulaarisissa tiloissa saavutetaan 30-90 minuutissa. Tämän jälkeen ekstrasellulaarinsteessä oleva ^{51}Cr -EDTA poistuu ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa noudattaen. Koko poistuminen elimistössä on kuvattavissa kahden tilan mallin avulla.

Munuaispuhdistuman arvo normaalilla aikuisella on keskimäärin noin 130 ml/min miehillä ja 120 ml/min naisilla (vakioituna kehon pinta-alalle 1,73 m²).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään toksisia vaikutuksia ei havaittu, kun koirille annettiin 36 tunnin ajan kromiedetaattia 1,5 g/kg laskimonsisäisenä infuusiona.

Annettaessa ^{51}Cr -EDTAA laskimoon rotille ja hiirille havaittiin, että keskimääräinen tappava annos on enemmän kuin 1000-kertainen ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna. Kahden viikon toksisuuskokeissa samalla valmisteella ei havaittu mitään kliinisiä tai histologisia muutoksia annoksilla, jotka olivat yli 50-kertaisia ihmiselle suositeltavaan annokseen verrattuna. ^{51}Cr -EDTAA ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön.

Mutagenisuustutkimuksia tai pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

5.4. Säteilyannokset

Tiedot absorboituneista säteilyannoksista kromi[^{51}Cr]EDTA-lääkityksen jälkeen on otettu seuraavasta teoksesta: ICRP 53, (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1988.)

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	8,1E-04	9,1E-04	1,4E-03	2,2E-03	4,0E-03
Virtsarakon seinämä	2,3E-02	3,2E-02	4,6E-02	7,0E-02	1,3E-01

Luun pinta	7,0E-04	8,2E-04	1,2E-03	1,9E-03	3,5E-03
Rinta	5,6E-04	3,6E-04	8,3E-04	1,3E-03	2,6E-03
Ruoansulatuselimet					
Vatsalaukun seinämä	7,3E-04	8,4E-04	1,3E-03	2,1E-03	3,6E-03
Ohutsuoli	1,1E-03	1,4E-03	2,1E-03	3,3E-03	5,8E-03
Paksusuolen yläosan seinämä	1,0E-03	1,2E-03	1,9E-03	3,0E-03	5,1E-03
Paksusuolen alaosan seinämä	1,6E-03	2,1E-03	3,0E-03	4,5E-03	7,6E-03
Munuaiset	1,8E-03	2,2E-03	3,2E-03	4,6E-03	8,1E-03
Maksa	6,8E-04	8,3E-04	1,3E-03	2,1E-03	3,8E-03
Keuhkot	5,7E-04	7,2E-04	1,1E-03	1,7E-03	3,2E-03
Munasarjat	1,6E-03	2,0E-03	3,0E-03	4,5E-03	7,6E-03
Haima	7,8E-04	9,4E-04	1,5E-03	2,3E-03	4,1E-03
Luuydin	8,7E-04	1,0E-03	1,5E-03	2,1E-03	3,5E-03
Perna	7,2E-04	8,6E-04	1,3E-03	2,0E-03	3,8E-03
Kivekset	1,2E-03	1,6E-03	2,8E-03	4,2E-03	7,8E-03
Kilpirauhanen	5,3E-04	7,3E-04	1,2E-03	1,9E-03	3,5E-03
Kohtu	2,8E-03	3,4E-03	5,3E-03	7,9E-03	1,3E-02
Muut kudokset	8,0E-04	9,5E-04	1,5E-03	2,2E-03	4,1E-03
Efektiivinen annosekvivalentti (mSv/MBq)	2,3E-03	3,1E-03	4,6E-03	7,0E-03	1,3E-02

Yllä olevat tiedot on laskettu oletuksella että eliminaation puoliintumisaika on 100 min ja munuaisten läpikulku-aika 5 min. Seuraavassa taulukossa on esitetty vastaavat tiedot tapauksessa, jossa puoliintumisaika on 1000 min ja munuaisten läpikulku-aika 20 min.

Epänormaali munuaistoiminta

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuussyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	4,5E-03	5,0E-03	7,7E-03	1,2E-02	2,1E-02
Virtsarakon seinämä	2,1E-02	2,9E-02	4,2E-02	6,4E-02	1,2E-01
Luun pinta	3,6E-03	4,2E-03	6,4E-03	9,8E-03	1,8E-02
Rinta	3,2E-03	3,2E-03	4,8E-03	7,6E-03	1,4E-02
Ruoansulatuselimet					
Vatsalaukun seinämä	4,1E-03	4,7E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,9E-02
Ohutsuoli	4,5E-03	5,5E-03	8,4E-03	1,3E-02	2,3E-02
Paksusuolen yläosan seinämä	4,3E-03	5,2E-03	7,7E-03	1,2E-02	2,1E-02
Paksusuolen alaosan seinämä	4,6E-03	5,7E-03	8,8E-03	1,3E-02	2,3E-02
Munuaiset	8,3E-03	1,0E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,6E-02
Maksa	3,8E-03	4,6E-03	7,2E-03	1,1E-02	2,0E-02
Keuhkot	3,3E-03	4,2E-03	6,3E-03	9,7E-03	1,8E-02
Munasarjat	4,6E-03	6,0E-03	9,1E-03	1,4E-02	2,5E-02
Haima	4,3E-03	5,2E-03	8,1E-03	1,2E-02	2,2E-02

Luuydin	4,0E-03	4,8E-03	7,1E-03	1,0E-02	1,8E-02
Perna	4,0E-03	4,8E-03	7,3E-03	1,1E-02	2,0E-02
Kivekset	3,7E-03	4,6E-03	7,2E-03	1,1E-02	2,1E-02
Kilpirauhanen	3,1E-03	4,3E-03	6,8E-03	1,1E-02	2,0E-02
Kohtu	5,8E-03	7,1E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,9E-02
Muut kudokset	3,4E-03	4,1E-03	6,3E-03	9,9E-03	1,8E-02
Efektiivinen annosekvivalentti (mSv/MBq)	5,2E-03	6,5E-03	9,7E-03	1,5E-02	2,7E-02

Tämän tuotteen vaikuttava annosekvivalentti (EDE) annettuna 1,1 - 6 MBq:n säteilyannoksena 70 kg painavalle aikuiselle on tavallisesti 0,0025 - 0,014 mSv munuaistoiminnan ollessa normaali ja 0,0057 - 0,031 mSv munuaistoiminnan ollessa epänormaali.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumedetaatti
Bentsyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3. Kesto aika

Kesto aika tälle valmisteelle on korkeintaan 90 päivää erän vapautuspäivästä. Referenssipäivä on 60 päivää ennen viimeistä käyttöpäivää.

6.4. Säilytys

Valmiste säilytetään alle 25°C. Ei saa pakastaa.
Suomen viranomaisten määräyksiä radioaktiivisten aineiden säilytyksestä on noudatettava.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmiste toimitetaan 10 ml:n tyyppi 1 Ph.Eur.:n mukaisissa, kirkkaissa, värittömissä, borosilikaattisissa lasipulloissa, jotka on suljettu butyylikumitulpalla ja alumiinikapselilla. Kapselissa on keskellä aukko. Kukin pullo on sijoitettu lyijysuojan sisään.

Pakkauskoko: 37 MBq

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Normaalit varotoimenpiteet radioaktiivisten materiaalien käytössä on huomioitava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare Ltd.
Amersham Place

Little Chalfont
Buckinghamshire
UK

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11192

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993 / 9.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.1.2011