

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TECEOS 13 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 13 mg butedronaattitranatriumia (eli 3,3-difosfori-1,2-propaanidikarboksylihapon, tetranatriumsuolaa, DPD).

Radioisotooppi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 3,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten  
Valkoinen injektiokuiva-aine, kylmäkuivattu.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-liuoksella tehdyn radioisotooppileimauksen jälkeen saatu teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaattiliuos on tarkoitettu käytettäväksi luuston gammakuvaukseen, jolloin sillä saadaan esiin alueet, joilla on osteogeneettisiä muutoksia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Keskipainoiselle (70 kg) potilaalle annettavan annoksen radioaktiivisuus on keskimäärin 500 MBq (300-700 MBq). Muut aktiivisuudet voivat olla perusteltavissa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annettavaa aktiivisuutta on harkittava tarkoin, koska säteilyaltistus voi näillä potilailla olla suurentunut.

#### *Pediatriset potilaat*

Lääkevalmisteen käyttöä lapsille ja nuorille on harkittava tarkoin tässä potilasryhmässä kliiniseen tarpeeseen ja hyöty-haittasuhteen arviointiin perustuen. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppilääketieteen yhdistyksen (EANM) suositusten mukaisesti käyttämällä seuraavaa yhtälöä sekä potilaan ruumiinpainoa vastaavaa kerrointa (Taulukko 1).

Suosittelu aktiivisuus [MBq] = 35 MBq x kerroin (Taulukko 1)

**Taulukko 1**

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

\* Hyvin nuorille lapsille (alle 1 vuoden ikäisille) tarvitaan vähintään 40 MBq:n annos riittävän kuvaalaadun saavuttamiseksi.

### **Antotapa**

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa potilaalle.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Radioleimattu liuos annetaan kertainjektiona laskimoon.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet potilaan valmistelua varten.

### **Kuvien otto**

Potilaan on tyhjennettävä virtsarakkonsa ennen kuvausta.

Kuvien ottoon käytetään kolmivaiheista luuston gammakuvausta:

- Verenkierron kuvaus suoritetaan pian injektion antamisen jälkeen poikkeavan verenvirtauksen havaitsemiseksi luuston alueella.
- Veritilan kuvaus (kudosvaihe) tulee suorittaa välittömästi verenkierron kuvauksen jälkeen ja 10 minuutin sisällä merkkiaineinjektion antamisesta.
- Viivästetty kuvaus (luustovaihe) suoritetaan yleensä 2–5 tuntia injektion jälkeen koko kehon magneettikuvauksella.

Kun viivästettyjä kuvia otetaan lisää (6–24 tunnin kuluttua), saadaan parempi kohde/tausta-suhde, mikä saattaa helpottaa lantion alueen arviointia, mikäli virtsarakon toiminta on peittänyt sen näkyvistä tavanomaisissa viivästetyissä kuvissa. Tämä saattaa olla hyödyksi erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta tai virtsaumasta kärsivien potilaiden kohdalla.

Käyttöaiheesta ja tasokuvauksen tuloksista riippuen voidaan lisänä käyttää SPECT-kuvantamista (yksifotoniemissiotomografia) sairauden tunnistamisen, paikantamisen ja laajuuden määrittämisen helpottamiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille difosfonaateille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin radioaktiivisesti leimatun lääkevalmisteen sisältämälle aineelle.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

#### **Mahdollinen yliherkkyys tai anafylaktiset reaktiot**

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava heti ja suonensisäinen hoito on aloitettava tarvittaessa. Jotta hoitotoimet voitaisiin aloittaa hätätilanteissa heti, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineistön, kuten intubaatioputken ja ventilaattorin, on oltava välittömästi saatavilla.

### Potilaskohtainen riskien ja hyötyjen arviointi

Säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä jokaisen potilaan osalta. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin tarvittavien diagnostisten tietojen saaminen käytännössä edellyttää.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Näiden potilaiden osalta hyöty-riskisuhdetta on harkittava tarkasti, koska lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista (ks. kohta 11).

### Pediatriset potilaat

Katso kohdasta 4.2 tietoa valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille.

Käyttöaiheen suhteen on käytettävä huolellista harkintaa, koska efektiivinen annos MBq-yksikköä kohti on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

Imeväisillä ja lapsilla on huomiotava erityisesti kasvavassa luustossa luunpäihin kohdistuva suhteellisesti suurempi säteilyaltistus.

### Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista ja häntä on kehotettava virtsaamaan juuri ennen kuvausta ja mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina kuvalaadun parantamiseksi ja virtsarakon seinämään kohdistuvan säteilyn vähentämiseksi.

Merkkiaineen lihaksistoon kertymisen välttämiseksi potilasta on kehotettava välttämään voimakasta liikuntaa ruiskeen antamisen jälkeen, kunnes luuston kuvantaminen on tyydyttävästi suoritettu.

### Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia imeväisikäisiin lapsiin ja raskaana oleviin naisiin on rajoitettava tutkimuksen aikana.

### Erityisvaroitukset

Tahatonta tai vahingossa sattunutta teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-budedronaatin ihoanalaista antoa on vältettävä, koska teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-difosfonaattien käytön yhteydessä on kuvattu perivaskulaaritulehduksia.

Teceos sisältää 3,2 mg natriumia injektiopulloa kohti. Natriumperteknetaatilla(<sup>99m</sup>Tc) leimaamisen jälkeen, injektion annon ajankohdasta riippuen, potilaalle annettu natriumpitoisuus voi joissakin tapauksissa olla suurempi kuin 1 mmol (23 mg) annosta kohti. Tämä on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

Ks. kohdasta 6.6 ympäristövaaroja koskevat varotoimet.

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

Tämän valmisteen, kuten muidenkin difosfonaattien käytön yhteydessä on varauduttava seuraaviin mahdollisiin yhteisvaikutuksiin. Radioaktiivisen merkkiaineen kerääntymisen kasvua luuston ulkopuolelle on raportoitu seuraavien valmisteiden yhteydessä:

- rautaa sisältävät lääkevalmisteet,
- akuutti difosfonaattien anto,
- useat solunsalpaajat ja immunosuppressiiviset lääkkeet
- alumiinia sisältävät happolääkkeet
- röntgenvarjoaineet,
- antibiootit,
- tulehduslääkkeet,
- kalsiumglukonaatti-injektiot,
- hepariinikalsium ja ε -aminokapronihappo

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tarkoitus antaa radiofarmaseuttisia valmisteita, on tärkeää selvittää raskauden mahdollisuus. Jos on epäselvää, onko potilas raskaana vai ei (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on).

### Raskaus

Raskaana oleville naisille tehdyissä radionukliditoimenpiteissä myös sikiö altistuu säteilylle. Siksi raskauden aikana saa tehdä vain täysin välttämättömiä tutkimuksia, joiden mahdollinen hyöty on selvästi suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva vaara.

Kun potilaalle, jolla aineen luustoon kertyminen on normaalia, annetaan 700 MBq teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaattia, kohtuun absorboitunut annos on 4,41 mGy.

### Imetys

Ennen radiofarmaseuttisten valmisteiden antoa imettävälle äidille on harkittava, voitaisiinko radionuklidin antoa lykätä siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen, ja mikä radiofarmaseuttisista lääkevaihtoehdoista on kaikkein sopivin ottaen huomioon, että radioaktiivisuus erittyy myös rintamaitoon. Jos valmisteen antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 4 tunnin ajaksi ja lypsetyt maitoerät hävitettävä.

Lähikontaktia imeväisikäisiin lapsiin on rajoitettava tänä aikana.

### Hedelmällisyys

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin annon vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

**Immuunijärjestelmä:** Yliherkkyys : Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi: Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Iho ja ihonalainen kudokset : ihottuma, kutina : Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: (kuumat aallot: Hyvin harvinainen (<1/10 000))

Samankaltaisten difosfonaattien käytön yhteydessä on kirjallisuudessa kuvattu tapauksia, joissa on esiintynyt ihottumaa (4-24 tuntia ruiskeen antamisesta) ja kutinaa, kuumia aaltoja ruiskeen antamisen aikana sekä pahoinvointia. Teceos- valmisteen kohdalla tällaisia reaktioita on havaittu erittäin harvoin (n. 1 jokaista 1 miljoonaa ruisketta kohti).

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita.

Koska efektiivinen annos on 4,0 mSv, kun annetaan suurin suositeltu aktiivisuus 700 MBq, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pieni.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin yliannostustapauksessa on pyrittävä vähentämään potilaaseen imeytyvää annosta mahdollisuuksien mukaan kiihdyttämällä radionuklidin poistumista kehosta tehostetulla diureesilla ja rakon tyhjentämisellä.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radiofarmaseuttiset valmisteet, ATC-koodi: V09BA04

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettävillä teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin kemiallisilla pitoisuuksilla ei näytä olevan mitään farmakodynaamisia vaikutuksia.

#### **5.2 Farmakokineetiikka**

##### **Jakautuminen**

Ensimmäisten minuuttien aikana ruiskeen antamisesta radioaktiivisuus jakautuu vatsaan ja munuaisiin. Näiden elinten puhdistumista osoittaa aktiivisuuden kerääntyminen luustoon. Puhdistuminen verestä voidaan esittää kaksivaiheisena käyränä, jossa puoliintumisaika  $T_1 = 15$  min. ja  $T_2 = 100$  min. Muihin difosfonaatteihin verrattuna teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisintä.

Ruiskeen antamisen jälkeen voidaan aluksi havaita suhteellisen runsasta radioaktiivisuutta plasmassa, mitä seuraa sen nopea puhdistuminen verestä. Tämä käyttäytyminen on mahdollisesti selitettävissä aineen uudelleen imeytymisellä munuaisiin.

##### **Kertyminen elimiin**

Luuston gammakuvaus on herkkä mutta epäspesifinen diagnostinen menetelmä. Aineen kertyminen luustoon riippuu verenkierron tehosta ja osteogeneesin määrästä.

##### **Eliminaatio**

Verrattuna muihin difosfonaatteihin pienempi määrä aktiivisuutta erittyy virtsaan ja sen vuoksi suuri pitoisuus teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaattia kertyy luustoon yhden tunnin kuluessa injektiosta.

Jälkeenpäin tämä pitoisuus pysyy muuttumattomana usean tunnin ajan. Muuttumaton lääkeaine eliminoituu munuaisteitse.

Noin tunnin kuluttua injektiosta 30 % annetusta aktiivisuudesta erittyy virtsaan. Suositeltuun annostukseen sisältyvän leimaamattoman butedronaatin määrä ei vaikuta eliminaatioprosessiin.

Maksan ja suolen kautta tapahtuva eliminaatio on vain vähäistä.

##### **Puoliintumisaika**

Terveillä henkilöillä mitattu teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin kokonaispidätyksi kehosta on  $40 \pm 4$  %. Tämä arvo kasvaa, jos potilaalla on laajalle levinneitä etäpesäkkeitä, primaarinen hyperparatyreoosi tai osteoporoosi.

##### **Heikentynyt munuaisten toiminta**

Valmisteen farmakokineetiikkaa heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla ei ole kuvattu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tätä ainetta ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön. Mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ja pitkäaikaisia karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Rotille ja beagle-koirille tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa eläimille ei aiheutunut haittaa ihmisille käytettävästä annostuksesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

N-(4-aminobentsyyli)-L-glutamiinihapon mononatriumsuolatin(II)oksidi  
natriumhydroksidi pH:n säätelyyn

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Laimentamiseen ei saa missään tapauksessa käyttää hiilihydraatteja sisältävää liuosta (esim. glukoosia, levuloosia) eikä ruisketta saa antaa hitaana infuusiona, joka sisältää em. liuoksia. Kuten muidenkin difosfonaattien kohdalla, testin diagnostinen arvo saattaa vakavasti heikentyä, koska kertyminen luustoon vähenee huomattavasti munuaisten visualisoituessa hyvin korostuneesti.

### **6.3 Kesto aika**

13 kuukautta.

Viimeinen käyttöpäivämäärä on merkitty ulkopakkaukseen ja jokaiseen injektiopulloon.

Radioaktiivisen merkitsemisen jälkeen, säilytä alle 25 °C:ssa ja käytä 8 tunnin kuluessa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä valmisteyhdistelmä alle 25°C.

Radioleimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Euroopan farmakopean mukainen, värittömästä tyypin I vedetystä lasista valmistettu 15 ml:n injektiopullo, joka on suljettu kumitulpalla ja alumiinisinetillä.

Pakkauskoko: 5 moniannosinjektiopulloa

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### **Yleinen varoitus**

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt asianmukaisissa kliinisissä tiloissa. Aineen vastaanotto, säilytys, käyttö, kuljetus ja hävitys edellyttävät alan valvontaviranomaisten ohjeiden ja lupamenettelyn noudattamista.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava säteilyturvallisuutta ja lääkkeiden laatua koskevien vaatimusten mukaisesti. Valmistuksessa on noudatettava asianmukaista aseptiikkaa.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu ainoastaan teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatti-injektion valmistamista varten eikä sitä saa antaa potilaalle suoraan ilman valmistelutoimenpiteitä.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Jos injektiopullo vahingoittuu valmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana, sitä ei saa käyttää.

Lääkkeen anto on suoritettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen riski ja käyttäjien säteilyaltistusriski ovat mahdollisimman vähäisiä. Riittävän suojauksen käyttö on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista, mutta natriumperteknetaattiliuoksen(<sup>99m</sup>Tc) lisäämisen jälkeen lopullinen valmiste on pidettävä riittävästi suojattuna.

Radiofarmaseuttisia valmisteita käytettäessä ulkoinen säteily tai virtsan, oksennuksen tai muun eritteen aiheuttama kontaminaatio voi olla vaaraksi muille. Toimenpiteissä on sen vuoksi noudatettava kansallisia säteilyturvallisuusmääräyksiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CIS bio international  
RN 306- Saclay  
BP 32.  
91192 Gif sur Yvette Cedex  
FRANCE

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11229

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29/11/1993 /  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18/08/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.11.2016

## **11. DOSIMETRIA**

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc) valmistetaan (<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc)-generaattorilla. Se synnyttää hajotessaan gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energiataso on 140 keV ja puoliintumisaika teknetium(<sup>99m</sup>Tc):ksi 6 tuntia. Koska teknetium(<sup>99</sup>Tc):n puoliintumisaika on pitkä,  $2,13 \times 10^5$  vuotta, sitä voidaan pitää näennäisesti stabiilina.

Alla olevassa taulukossa esitetyt tiedot ovat kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan (ICRP) fosfonaatteja koskevista julkaisuista 53 ja 80 ja ne on laskettu käyttämällä seuraavia oletuksia:

Valmiste kertyy pääasiassa luustoon ja vähäisessä määrin myös munuaisiin ja se erittyy munuaisteitse. Oletettavasti 0,5 injisoidusta aktiivisuudesta kertyy luustoon 15 minuutin puoliintumisajalla ja pysyy siellä 2 tunnin (0,3) ja 3 päivän (0,7) puoliintumisajoilla. Lapsilla aktiivisuus kertyy pääasiassa pituuskasvuvyöhykkeille.

Kertymä munuaisiin on 0,02, jossa sen pidättymä on sama kuin koko kehossa ja puoliintumisajat (fraktionaalinen pidättymä) ovat 0,5 tuntia (0,3), 2 tuntia (0,3) ja 3 päivää (0,4).

**Säteilyaltistus (kertymä luustoon normaalia) – ICRP:n julkaisusta 80.**

ELIN	ABSORBOITUNUT ANNOS ANNETUN AKTIIVISUUDEN YKSIKKÖÄ KOHTI (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,0021	0,0027	0,0039	0,0058	0,011
Virtsarakko	0,048	0,060	0,088	0,073	0,13
Luun pinta	0,063	0,082	0,13	0,22	0,53
Aivot	0,0017	0,0021	0,0028	0,0043	0,0061
Rinta	0,00071	0,00089	0,0014	0,0022	0,0042
Sappirakko	0,0014	0,0019	0,0035	0,0042	0,0067
Ruoansulatuselimet					
Maha	0,0012	0,0015	0,0025	0,0035	0,0066
Ohutsuoli	0,0023	0,0029	0,0044	0,0053	0,0095
Paksusuoli	0,0027	0,0034	0,0053	0,0061	0,011
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0019	0,0024	0,0039	0,0051	0,0089
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0038	0,0047	0,0072	0,0075	0,013
Sydän	0,0012	0,0016	0,0023	0,0034	0,0060
Munuaiset	0,0073	0,0088	0,012	0,018	0,032
Maksa	0,0012	0,0016	0,0025	0,0036	0,0066
Keuhkot	0,0013	0,0016	0,0024	0,0036	0,0068
Lihakset	0,0019	0,0023	0,0034	0,0044	0,0079
Ruokatorvi	0,0010	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Munasarjat	0,0036	0,0046	0,0066	0,0070	0,012
Haima	0,0016	0,0020	0,0031	0,0045	0,0082
Punainen luuydin	0,0092	0,010	0,017	0,033	0,067
Iho	0,0010	0,0013	0,0020	0,0029	0,0055
Perna	0,0014	0,0018	0,0028	0,0045	0,0079
Kivekset	0,0024	0,0033	0,0055	0,0058	0,011
Kateenkorva	0,0010	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Kilpirauhanen	0,0013	0,0016	0,0023	0,0035	0,0056
Kohtu	0,0063	0,0076	0,012	0,011	0,018
Muut elimet	0,0019	0,0023	0,0034	0,0045	0,0079
<b>Efektiivinen annos (mSv/MBq)</b>	<b>0,0057</b>	<b>0,0070</b>	<b>0,011</b>	<b>0,014</b>	<b>0,027</b>

Terveelle 70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta 700 MBq:n annoksesta (suurin suositeltu aktiivisuus) teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaattia saatava efektiivinen annos on noin 4,0 mSv. 700 MBq:n aktiivisuudesta kohde-elimien (luusto) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 44,1 mGy ja kriittiseen elimen (virtsarakon seinämä) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 33,6 mGy.



## 12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste vedetään injektiopullosta aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa koskaan avata. Liuos vedetään tulpan läpi kerta-annosruiskulla, johon on kiinnitetty asianmukainen suojuus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai hyväksytyllä automaattisella annostelujärjestelmällä.

Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

### **Valmistusmenetelmä**

#### **Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatin valmistusprosessi**

TECEOS on valmisteyhdistelmä teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatti-injektionesteen valmistusta varten. Valmisteyhdistelmä sisältää steriiliä, pyrogeenitonta, kylmäkuivattua valmistetta tyhjiössä.

Valmiste käytetään sen jälkeen kun se on saatettu käyttökuntoon lisäämällä siihen steriiliä, pyrogeenitonta, isotonista natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektioestettä, jonka avulla voidaan valmistaa teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatti-injektioestettä.

Ota pakkauksesta yksi injektiopullo ja laita se sille tarkoitettuun lyijykuoreen.

Injisoi ruiskulla kumitulpan läpi 2-10 ml steriiliä ja pyrogeenitonta natriumperteknetaatti (<sup>99m</sup>Tc)-injektioestettä, jonka radioaktiivisuus vaihtelee annostellun määrän mukaan välillä 370-11 100 MBq. Natriumperteknetaatti (<sup>99m</sup>Tc)-injektioesteen tulee noudattaa Euroopan farmakopean laatuvaatimuksia.

Älä käytä ilmaneulaa, sillä injektiopullon sisältö on alipaineessa. Ravistele pulloa noin 5 minuutin ajan.

Aikaansaatu teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-butedronaatti-injektioeste on kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH vaihtelee välillä 6,5–7,5.

Valmistetun liuoksen kirkkaus, pH, radioaktiivisuus ja gammaspektri on tarkistettava ennen käyttöä.

Injektiopulloa ei saa koskaan avata ja se on pidettävä lyijykuoreessaan. Liuos vedetään pullosta aseptisesti tulpan läpi steriilillä, lyijysuojatulla ruiskulla.

### **Laadunvalvonta**

Lopullisen radioleimatun valmisteen radiokemiallinen puhtaus voidaan määrittää jollakin seuraavista menetelmistä.

### **Menetelmät**

Ohutkerroskromatografia (TLC) tai nouseva paperikromatografia

#### *Ohutkerroskromatografia*

### **Välineet ja reagenssit**

1. Kromatografialevyt: 2 piigeelellä (ITLC-SG 2.5 x 20 cm) päällystettyä lasikuituliuskaa A ja B, jotka on esikuumennettu 110 °C:ssa 10 minuutin ajan ja jäähdytetty huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Merkitse kuhunkin liuskaan kaksi ohutta viivaa: "lähtöviiva" 2 cm:n etäisyydelle liuskan alapäästä ja "liutinrintama" 15 cm:n etäisyydelle "lähtöviivasta".

2. Liikkuvat faasit:  
A: 1 M natriumasettaattiliuos  
B: Metyylietyyliketoni
3. Kromatografia-astiat:  
2 sopivan kokoista lasiastiaa A ja B, joissa on tiiviisti suljettava kansi.
4. Muut välineet  
Pihdit, ruiskuja, neuloja, asianmukainen laskentalaite.

### Menettely

1. Laita kromatografia-astiaan A riittävä määrä liikkuvaa faasia A ja kromatografia-astiaan B riittävä määrä liikkuvaa faasia B. Anna tasapainottua noin 30 minuutin ajan.
2. Laita neulalla varustetulla injektoriruiskulla pieni täplä testattavaa liuosta kummankin liuskan "lähtöviivalle".  
Toimi nopeasti välttääksesi liuoksen pilaantumisen.
3. Laita molemmat liuskat pihtejä käyttäen niitä vastaavaan liikkuvaa faasia sisältävään kromatografia-astiaan ja sulje kansi. Anna liuottimen kulkeutua ylös "liuotinrintamalle".
4. Poista liuskat astioista pihteillä ja anna niiden kuivua ilmassa.
5. Määritä radioaktiivisuuden jakauma asianmukaisen säteilyilmaisimen avulla.  
Mittaa kunkin täplän radioaktiivisuus integroimalla huippuarvot (piikit).  
Liikkuvassa faasissa A: hydrolysoituneen ( $^{99m}\text{Tc}$ ):n Rf-arvo on 0.  
Liikkuvassa faasissa B; vapaan ( $^{99m}\text{Tc}$ ):n Rf-arvo on 1.
6. Laskennallinen määrittäminen

$$\text{Vapaan } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus Rf 1:ssä}}{\text{Liuskan B kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\text{Hydrolysoituneen } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus Rf 0:ssa}}{\text{Liuskan A kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaattia} = 100 \% - [\% \text{ vapaata } (^{99m}\text{Tc}):a + \% \text{ hydrolysoitunutta } (^{99m}\text{Tc}):a]$$

7. ( $^{99m}\text{Tc}$ )-butedronaatin prosentuaalisen pitoisuuden tulee olla vähintään 95 %, vapaan ( $^{99m}\text{Tc}$ ):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 % ja hydrolysoituneen ( $^{99m}\text{Tc}$ ):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 %.

### *Nouseva paperikromatografia*

#### **Materiaalit ja reagenssit**

1. Kromatografiset järjestelmät  
Kromatografisen järjestelmä A:  
Kromatografiapaperi A: Whatman 31ET-tyypin liuska (2.5 × 20 cm)  
Liikkuva faasi A: 1 M natriumkloridiliuos

Kromatografisen järjestelmä B:  
Kromatografiapaperi B: Whatman 1-tyypin liuska (2.5 × 20 cm)  
Liikkuva faasi B: metyylietyyliketoni

Piirrä ohut viiva, "lähtölinja", 2 cm:n etäisyydelle kummankin paperiliuskan alapäästä. Piirrä ohut viiva, "liuotinrintama" 10 cm:n etäisyydelle "lähtölinjasta"

2. Kromatografia-astiat:  
2 sopivan kokoista lasiastiaa A ja B, joissa on tiiviisti suljettava kansi.
3. Muut välineet  
Pihdit, ruiskuja, neuloja, asianmukainen laskentalaitte.

### Menettely

1. Laita kromatografia-astiaan A riittävä määrä liikkuvaa faasia A ja kromatografia-astiaan B riittävä määrä liikkuvaa faasia B. Anna tasapainottua noin 30 minuutin ajan.
2. Laita neulalla varustetulla injektioruiskulla pieni täplä testattavaa liuosta kummankin liuskan "lähtöviivalle".  
Toimi nopeasti välttääksesi liuksen pilaantumisen.
3. Laita molemmat liuskat pihdejä käyttäen niitä vastaavaan liikkuvaa faasia sisältävään kromatografia-astiaan ja sulje kansi. Anna liuottimen kulkeutua ylös "liuotinrintamalle".
4. Poista liuskat astioista pihdeillä ja anna niiden kuivua ilmassa.
5. Määritä radioaktiivisuuden jakauma sopivan säteilyilmaisimen avulla.  
Mittaa kunkin täplän radioaktiivisuus integroimalla huippuarvot (piikit).  
Kromatografiajärjestelmässä B, vapaan ( $^{99m}\text{Tc}$ )n Rf-arvo on 1 ja kromatografiajärjestelmässä A: hydrolysoituneen ( $^{99m}\text{Tc}$ )n Rf-arvo on 0.
6. Laskennallinen määrittäminen

$$\text{vapaan } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus kohdassa Rf 1}}{\text{Liuskan B kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\text{hydrolysoituneen } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus kohdassa Rf 0}}{\text{Liuskan A kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaattia} = 100 \% - [\% \text{ vapaata } (^{99m}\text{Tc})\text{:a} + \% \text{ hydrolysoitunutta } (^{99m}\text{Tc})\text{:a}]$$

7. Teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )-butedronaatin prosentuaalisen pitoisuuden tulee olla vähintään 95 %, vapaan ( $^{99m}\text{Tc}$ )n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 % ja hydrolysoituneen ( $^{99m}\text{Tc}$ )n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 %.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kotisivuilta.