

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valmisteyhdistelmä sisältää kaksi eri pulloa: Injektiopullo 1 ja injektiopullo 2

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Radionuklidi ei ole osa valmisteyhdistelmää.

3 LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Injektiopullo 1: valkoinen tai lähes valkoinen jauhe

Injektiopullo 2: kirkas, väritön liuos

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

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Se on tarkoitettu aikuisille. Pediatriset potilaat, ks. kohta 4.2.

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

Sydänlihaksen kuvantaminen

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

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

Rintakasvaimen kuvantaminen

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

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

Sydänlihaksen kuvantaminen

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

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

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

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

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

Rinnan kuvantaminen

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

A [MBq] Annettu = Lähtötason aktiivisuus × kerroin

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

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

Kuvan ottaminen

Sydänlihaksen kuvantaminen

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

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

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

Rinnan kuvantaminen

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

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

Ks. kohdasta 4.4 potilaan valmistelu.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

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

Yksilöllinen hyöty-riski-perustelu

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Katso kohdasta 4.2 tietoja käytöstä lapsilla.

Potilaan valmistelu

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

Sydänlihaksen kuvantaminen

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

Rinnan kuvantaminen

Potilaan ei tarvitse paastota ennen injektiota.

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

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

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

Eritysvaroitukset

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

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

Ympäristöriskeihin liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

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, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden, haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-0034 Fimea.

4.9 Yliannostus

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

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Kliininen teho

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

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

Skintimammografia:

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

Pediatriset potilaat

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kertyminen elimiin

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiopullo 1:

Tina(2)klorididihydraatti
Dinatriumsulfosalisylaatitrihydraatti
Natriumglukonaatti
Mannitoli

Injektiopullo 2:

Natriumvetykarbonaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Pakatun valmisteen kesto aika on 12 kuukautta.

Radioleimauksen jälkeen 12 tuntia säilytettynä alle 25 °C.

Radiokemiallinen käytön aikainen stabiilius radioleimauksen jälkeen on osoitettu yhden työpäivän ajaksi. Mikrobiologisesti näkökannalta katsoen, ellei radioleimausmenetelmä ja

laimennus estä mikrobiologisen kontaminaation riskiä, valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2 °C–8°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen radioleimauksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten säädösten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

Pakkauskoko: 2 valmisteyhdistelmää (pullo 1 ja pullo 2)

5 valmisteyhdistelmää (pullo 1 ja pullo 2)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmis ja radioleimattu valmiste on kirkas, väritön liuos.

Yleinen varoitus

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

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

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

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

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

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8 MYYNTILUVAN NUMERO

34458

**9 MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<[täytetään kansallisesti]>

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.05.2018

11 DOSIMETRIA

Teknetium (^{99m}Tc) tuotetaan ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generaattorilla ja se lähettää hajotessaan gamma-säteilyä, jonka keskimääräinen energia on 140 keV. ^{99m}Tc -teknetiumin puoliintumisaika ^{99}Tc -teknetiumiksi on 6,02 tuntia. Pitkän puoliintumisaikansa ($2,13 \times 10^5$ vuotta) vuoksi ^{99}Tc -teknetiumia voidaan pitää käytännöllisesti katsoen pysyvänä.

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

Levossa oleva potilas	Absorboitunut annos annetun radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mGy/MBq)				
Elin	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Virtsarakko	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Luun pinta	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Aivot	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Rinta	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Sappirakon seinämä	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Maha-suolikanavan sisältö					
Mahan seinämä	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Ohutsuolen seinämä	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Paksusuolen seinämä	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Paksusuolen yläosan seinämä	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Paksusuolen alaosan seinämä	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Sydämen seinämä	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Munuaiset	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Maksa	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Keuhkot	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Lihakset	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Ruokatorvi	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Munasarjat	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Haima	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Punainen luuydin	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Iho	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Perna	0,0039	0,005	0,0078	0,012	0,021
Kivekset	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Kateenkorva	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Kilpirauhanen	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Virtsarakon seinämä	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Kohtu	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Muut elimet	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Rasitus	Absorboitunut annos annetun radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Elin					
Lisämunuaiset	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Virtsarakko	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Luun pinta	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Aivot	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Rinta	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Sappirakon seinämä	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Maha-suolikanavan sisältö					
Mahan seinämä	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Ohutsuolen seinämä	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Paksusuolen seinämä	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Paksusuolen yläosan seinämä	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Paksusuolen alaosan seinämä	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Sydämen seinämä	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Munuaiset	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Maksa	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Keuhkot	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Lihakset	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Ruokatorvi	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Munasarjat	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Haima	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Punainen luuydin	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Iho	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Perna	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Kivekset	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Kateenkorva	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Kilpirauhanen	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Virtsarakon seinämä	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Kohtu	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Muut elimet	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Efektiiivinen annos (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

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

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

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

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

12 RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

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

Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

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

Tetrofosmin ROTOP on kahden pullon yhdistelmävalmiste.

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

Noudata aina aseptisiä työtapoja.

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

Huomautukset:

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

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

Älä ohita ilmastointivaihetta, koska tämä saattaisi heikentää radiokemiallista puhtautta.

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

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

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

Valmisteen ominaisuudet radioleimauksen jälkeen:

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

Laadunvalvonta

Radiokemiallinen puhtaus on tarkistettava käyttäen yhtä seuraavista menetelmistä:

1. TLC

Kromatografinen järjestelmä:

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

Menetelmä:

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

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

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

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

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

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

2. Yksinkertaistettu kromatografinen menetelmä nopeaa laadunvalvontaa varten

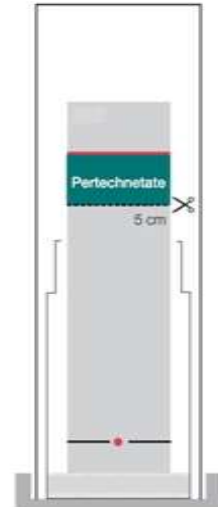
a) Teknetium(^{99m}Tc) perteknetaatin ja muiden hydrofiilisten epäpuhtauksien (epäpuhtaus A) määrittäminen

Kromatografinen järjestelmä:

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

Havaitseminen radioaktiivisuuslaskentalaitteilla ilman erityistä resoluutiota:

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



Havaitseminen radioaktiivisuusskannerilla:

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

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

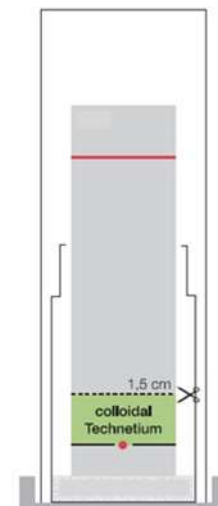
b) Teknetium (^{99m}Tc):n määrittäminen kolloidisessa muodossa (epäpuhtaus B)

Kromatografinen järjestelmä:

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

Havaitseminen radioaktiivisuuslaskentalaitteilla ilman erityistä resoluutiota

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



Havaitseminen radioaktiivisuusskannerilla:

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

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

c) Laske radiokemiallinen puhtaus seuraavasti:

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