

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceretec 500 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää: eksametatsiimi 500 mikrog.

Ceretec saatetaan käyttökuuntoon lisäämällä natriumperteknaatti[^{99m}Tc]-injektionestettä (ei sisälly pakkaukseen), jolloin saadaan teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimi-injektio.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Valmiste sisältää ennen käyttökuuntoon saattamista natriumia 1,77 mg / injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknaatti[^{99m}Tc]-injektionesteellä käyttökuuntoon saatettu teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimiliuos on tarkoitettu aikuisille, lapsille ja nuorille seuraaviin käyttöaiheisiin:

Neurologia

1) teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimi-injektioneste on tarkoitettu yksifoniemissiotomografiaan (SPET-kuvaukseen). Aivojen perfuusion SPET-kartoituksessa diagnostinen tavoite on havaita paikalliset aivoverenkiertohäiriöt, mukaan lukien

- potilaan aivoverisuonisairauden (etenkin akuutin aivohalvauksen, kroonisen iskemian ja TIA-kohtausten) arviointi
- leikkausta edeltävä lateralisaatio ja epilepsiaa aiheuttavan aivoalueen paikantaminen
- dementiaepäilyn (etenkin Alzheimerin taudin ja otsa-ohimolohkodementian) arviointi
- käyttö aivokuoleman diagnosoiminnin liitännäismenetelmänä.

Infektiiviset tai tulehdukselliset sairaudet

2) teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimi-injektioneste on indisoitu myös leukosyyttien *in vitro* -teknetium[^{99m}Tc]-merkkaukseen, jonka jälkeen merkatut leukosyytit injisoidaan takaisin potilaaseen ja paikannetaan gammakuvauksella. Tätä menetelmää voidaan käyttää infektiopesäkkeiden (esim.

vatsan märkäpesäke) etsimiseen, epäselvän kuumeen syyn selvittämiseen sekä infekioon liittymättömien tulehdustilojen, esimerkiksi tulehduksellisten suolistosairauksien tutkimiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aivojen gammakuvauksessa valmiste annetaan suoraan injektiona laskimoon, merkatut leukosyytit annetaan laskimonsisäisenä injektiona *in vitro* -merkkauksen jälkeen.

Annostus

Aikuiset

- aivojen gammakuvaus
– 555–1110 MBq
- teknetium[^{99m}Tc]-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*
– 185–370 MBq

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille pitää harkita tarkoin kliinisen tarpeen sekä kyseisen potilasryhmän riski-hyötysuhteen arvioinnin perusteella.

Lapsille ja nuorille annettava aktiivisuus voidaan laskea EANM-annostuskortin (European Association of Nuclear Medicine (EANM) Paediatric Dosage Card, Version 5.7.2016) suositusten mukaisesti potilaan painon perusteella, kuten jäljempänä olevassa taulukossa esitetään. Kansallista diagnostista viiteaktiivisuutta ei saa ylittää.

- Aivojen gammakuvaus

Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)
3	100,0	22	274,0	42	473,5
4	100,0	24	295,8	44	495,7
6	100,0	26	318,1	46	518,0
8	110,9	28	333,1	48	533,0
10	140,4	30	355,3	50	554,8
12	162,7	32	377,6	52–54	584,8
14	184,9	34	399,9	56–58	621,6
16	207,2	36	414,4	60–62	658,4
18	229,5	38	436,7	64–66	695,7
20	251,7	40	458,9	68	725,2

- Teknetium[^{99m}Tc]-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*

Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)
3	40,0	22	185,2	42	319,9
4	40,0	24	199,9	44	335,0
6	59,9	26	214,9	46	350,0
8	74,9	28	225,1	48	360,2
10	94,9	30	240,1	50	374,9
12	109,9	32	255,2	52–54	395,2
14	125,0	34	270,2	56–58	420,0

16	140,0	36	280,0	60–62	444,9
18	155,1	38	295,1	64–66	470,1
20	170,1	40	310,1	68	490,0

Diagnostinen toimenpide tehdään normaalisti vain kerran.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste pitää saattaa käyttökuntoon ennen sen antamista potilaalle. Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyiden tai anafylaktisen reaktion mahdollisuus

Yliherkkyiden mahdollisuus, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, on otettava aina huomioon. Jos yliherkkyysreaktioita tai anafylaktisia reaktioita esiintyy, lääkevalmisteen annostelu täytyy lopettaa välittömästi ja tarpeen mukaan on aloitettava laskimonsisäinen hoito. Elvytykseen tarkoitettujen lääkevalmisteiden ja välineistö (esim. endotrakeaaliputki ja hengityskone) täytyy olla helposti saatavilla.

Ceretec-merkattujen leukosyyttien takaisin injisointi:

Teknetium[^{99m}Tc]-merkattuja leukosyyttejä valmistettaessa on tärkeää puhdistaa solut sedimentointiaineista ennen kuin ne injisoidaan takaisin potilaaseen, koska soluerotteluun käytettävät aineet voivat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita.

Yksilöllinen haitta-hyötyperustelu

Jokaisen potilaan kohdalla altistusriski säteilylle on arvioitava suhteessa todennäköiseen saavutettavaan hyötyyn. Annettavan aktiivisuuden tulee aina olla pienin mahdollinen, jolla katsotaan saatavan aiottu diagnostinen tulos.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Näihin potilasryhmiin kuuluvien potilaiden hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti, koska tavanomaista suurempi säteilyaltistus on mahdollinen.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 lisätietoja valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille. Lapsille annettava aktiivisuus pitää määrittää painon perusteella, ja on käytettävä pienintä diagnostiseen kuvan laatuun tarvittavaa aktiivisuutta.

Potilaan valmistelu

Potilaan pitää olla hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista ja häntä on kehotettava säteilyn vähentämiseksi tyhjentämään virtsarakko mahdollisimman usein ensimmäisinä tutkimuksen jälkeisinä tunteina.

Eriyiset varoitukset

Injektion antoajankohdasta riippuen potilaan saama natriumin määrä voi joissakin tapauksissa olla suurempi kuin 1 mmol. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Ympäristöriskejä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty eikä yhteisvaikutuksia ole tähän mennessä ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos on välttämätöntä antaa radioaktiivisia lääkkeitä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mahdollinen raskaus on aina selvitettävä. Jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, on syytä olettaa naisen olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos on syytä epäillä raskautta (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia menetelmiä, jotka eivät sisällä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on olemassa).

Raskaus

Valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja. Vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu eläinkokein.

Toimenpiteissä, joissa käytetään radionuklideja raskaana olevilla naisilla, myös sikiö saa säteilyannoksen. Raskauden aikana tulisi tehdä vain välttämättömät tutkimukset, silloin kun niiden odotettu hyöty on suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Ennen kuin radioaktiivista lääkeainetta annetaan imettävälle äidille, on harkittava, voidaanko tutkimusta kohtuudella lykätä, kunnes imetys on päätynyt, ja onko valittu radioaktiivinen lääke kaikkein tarkoituksenmukaisin ottaen huomioon sen erittyminen äidinmaitoon. Jos lääkkeen käyttö katsotaan välttämättömäksi, imettäminen tulee keskeyttää 12 tunniksi ja tänä aikana lypsetty maito hävittää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: 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 arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyys, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina

Ceretec-merkattuja leukosyyttejä takaisin injisoitaessa:

Tuntematon: Yliherkkyys, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina, anafylaktoidinen reaktio tai anafylaktoidinen sokki

Hermosto

Tuntematon: Päänsärky, huimaus, tuntoharhat

Verisuonisto

Tuntematon: Punoitus

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Pahoinvointi, oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Asteeniset tilat (esim. huonovointisuus, uupumus)

Ionisoiva säteily voi aiheuttaa syöpää ja perinnöllisiä muutoksia. Koska 70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 1110 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 10,3 mSv, näiden haittavaikutusten ilmaantuvuuden todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos potilas on saanut liian suuren säteilyannoksen, häntä tulee kehottaa virtsaamaan ja ulostamaan tiheästi, jotta imeytynyt annos jäisi mahdollisimman pieneksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, keskushermosto, ATC-koodi: V09AA01

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, tulehdusten ja infektioiden diagnosointi, ATC-koodi: V09HA02

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettävänä kemiallisina pitoisuuksina ja aktiivisuuksina teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimi- ja teknetium[^{99m}Tc]-merkatuilla leukosyyteillä ei näytä olevan farmakodynaamisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

1) Suora laskimoinjektio

Vaikuttavan aineen teknetium[^{99m}Tc]-kompleksi on varaukseton, rasvaliukoinen ja sen molekyylipaino on riittävästi pieni, jotta se läpäisee veri-aivoesteen. Laskimoinjektion jälkeen se poistuu verestä nopeasti. Injisoidusta annoksesta maksimaalisesti 3,5–7 % kertyy aivoihin minuutin kuluessa injektion antamisesta. Aktiivisuus aivoissa vähenee 15 % kahden minuutin kuluttua injektioista, jonka jälkeen aktiivisuus ei juuri vähene seuraavien 24 tunnin aikana lukuun ottamatta teknetiumin[^{99m}Tc] fysikaalista hajoamista. Aivojen lisäksi aktiivisuus jakautuu laajalti eri puolille elimistöä, erityisesti lihas- ja pehmytkudoksiin. Noin 20 % annoksesta poistuu maksan kautta heti

injektion jälkeen ja erittyy sappiteitse. Noin 40 % annoksesta erittyy munuaisteitse virtsaan 48 tunnin kuluessa, jolloin tausta-aktiivisuus lihaksissa ja pehmytkudoksessa vähenee.

2) Merkattujen leukosyyttien injisointi

Teknetium[^{99m}Tc]-merkatut leukosyytit jakautuvat maksa- (5 minuutissa) ja pernapoolin (n. 40 minuutissa) sekä veripoolin välillä (jälkimmäisen osuus leukosyyttipoolista on noin 50 %). Noin 37 % soluissa olevasta teknetiumista[^{99m}Tc] on mitattavissa verenkierrosta 40 minuutin kuluttua injektioista. Solujen teknetium[^{99m}Tc]-aktiivisuus vähenee hitaasti ja erittyy osittain munuaisteitse, osittain maksan kautta sappirakkoon. Tämä lisää aktiivisuutta suolistossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteesta ei ole muuta relevanttia prekliinistä turvallisuustietoa koskien valmisteen turvallisuusprofiilia hyväksytyissä indikaatioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Tinaklorididihydraatti
Typpikaasu

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Valmiste säilyy 52 viikkoa valmistuspäivästä lukien.
Säilytä käyttökuntoon saatettu valmiste alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Merkattu valmiste on injisoitava 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

6.4 Säilytys

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
Säilytyksessä pitää ottaa huomioon kansalliset radioaktiivisten aineiden varastointia koskevat määräykset.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmiste on pakattu 10 ml:n tyyppi I Ph.Eur.n mukaiseen kirkkaaseen, värittömään, borosilikaattilasiseen injektiopulloon, jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiinisinetti. Sinetissä on sininen flip off -repäisyosa.

Pakkauskoot: valmisteyhdistelmä on pakattu 2 tai 5 injektiopulloa sisältävään pakkaukseen.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset

Radiofarmaseuttisia valmisteita saa vastaanottaa, käsitellä ja antaa potilaille vain laillistettu henkilöstö tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Lääkkeen vastaanotosta, säilytyksestä, käytöstä, kuljetuksesta ja hävittämisestä on määräykset paikallisten viranomaisten säädöksissä ja käyttöluvuissa.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava noudattaen sekä säteilyturvallisuusvaatimuksia että farmaseuttisia laatuvaatimuksia. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimi-injektioliuoksen valmistamiseen eikä sitä saa antaa potilaalle suoraan ilman ennen antoa tehtäviä valmistelutoimenpiteitä.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa

Jos pakkauksen eheys vaarantuu tätä lääkevalmistetta käyttöön valmistettaessa, lääkevalmistetta ei saa käyttää. Lääkevalmiste on annettava siten, että lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja lääkkeen antajan säteilyaltistus minimoidaan. Riittävä suojaus on pakollinen.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista. Sen jälkeen kun natriumperteknetaatti[^{99m}Tc] (Ph. Eur.) on lisätty, lopullinen valmiste on kuitenkin suojattava asianmukaisesti.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden käyttö aiheuttaa riskejä muille henkilöille ulkoisena säteilynä tai kontaminaationa virtsaroiskeista, oksennuksesta jne. Siksi kansallisten ohjeiden mukaisia säteilyturvallisuusvarotoimenpiteitä tulee noudattaa.

Käytön jälkeen kaikki radioaktiivisen lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antoon liittyvät materiaalit, myös mahdollisesti käyttämättä jäänyt valmiste ja sen pakkaus, on puhdistettava radioaktiivisesta aineesta tai käsiteltävä radioaktiivisena jätteenä ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare AS
PL 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11217

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2018

11. DOSIMETRIA

Teknetium[^{99m}Tc] tuotetaan generaattorilla [⁹⁹Mo/^{99m}Tc]. Se hajoaa teknetiumiksi[⁹⁹Tc] lähettämällä gammasäteilyä keskimääräisellä energialla 140 keV ja sen puoliintumisaika on 6,02 tuntia. Koska teknetiumin[⁹⁹Tc] puoliintumisaika on pitkä (2,13 x 10⁵ vuotta), sitä voidaan pitää käytännöllisesti katsoen stabiilina.

Aivojen gammakuvaus

Alla on esitetty ICRP 128:n (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) mukaiset säteilyannokset eri elimissä:

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)					
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta	Vastasyntynyt
Lisämunuaiset	5,3E – 03	6,7E – 03	9,9E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	6,6E – 02
Luun pinta	5,1E – 03	6,4E – 03	9,4E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	7,3E – 02
Aivot	6,8E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,1E – 02	3,7E – 02	8,4E – 02
Rinta	2,0E – 03	2,4E – 03	3,7E – 03	5,6E – 03	9,5E – 03	3,4E – 02
Sappirakon seinämä	1,8E – 02	2,1E – 02	2,8E – 02	4,8E – 02	1,4E – 01	3,2E – 01
Ruoansulatuskanava						
Mahalaukun seinämä	6,4E – 03	8,5E – 03	1,2E – 02	1,9E – 02	3,6E – 02	1,4E – 01
Ohutsuolen seinämä	1,2E – 02	1,5E – 02	2,4E – 02	3,6E – 02	6,5E – 02	2,1E – 01
Paksusuolen seinämä	1,7E – 02	2,2E – 02	3,5E – 02	5,5E – 02	1,0E – 01	2,9E – 01
(Paksusuolen alkuosan seinämä	1,8E – 02	2,4E – 02	3,8E – 02	6,0E – 02	1,1E – 01	3,1E – 01)
(Paksusuolen loppuosan seinämä	1,5E – 02	1,9E – 02	3,1E – 02	4,8E – 02	9,0E – 02	2,7E – 01)
Sydämen seinämä	3,7E – 03	4,7E – 03	6,7E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02	5,0E – 02
Munuaiset	3,4E – 02	4,1E – 02	5,7E – 02	8,1E – 02	1,4E – 01	3,6E – 01
Maksa	8,6E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	4,0E – 02	9,2E – 02
Keuhkot	1,1E – 02	1,6E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,3E – 02	1,7E – 01
Lihakset	2,8E – 03	3,5E – 03	5,0E – 03	7,3E – 03	1,3E – 02	4,5E – 02
Ruokatorvi	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Munasarjat	6,6E – 03	8,3E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	8,1E – 02
Haima	5,1E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02	6,9E – 02
Punainen luuydin	3,4E – 03	4,1E – 03	5,9E – 03	8,0E – 03	1,4E – 02	4,2E – 02
Iho	1,6E – 03	1,9E – 03	2,9E – 03	4,5E – 03	8,3E – 03	3,2E – 02
Perna	4,3E – 03	5,4E – 03	8,2E – 03	1,2E – 02	2,0E – 02	5,9E – 02
Kivekset	2,4E – 03	3,0E – 03	4,4E – 03	6,1E – 03	1,1E – 02	3,9E – 02
Kateenkorva	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Kilpirauhanen	2,6E – 02	4,2E – 02	6,3E – 02	1,4E – 01	2,6E – 01	3,7E – 01
Virtsarakon seinämä	2,3E – 02	2,8E – 02	3,3E – 02	3,3E – 02	5,6E – 02	1,5E – 01
Kohtu	6,6E – 03	8,1E – 03	1,2E – 02	1,5E – 02	2,5E – 02	7,5E – 02

Muut elimet	3,2E – 03	4,0E – 03	6,0E – 03	9,2E – 03	1,7E – 02	5,3E – 02
Efektiivinen annosekvivalentti (mSv/MBq)	9,3E – 03	1,1E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	4,9E – 02	1,2E – 01

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 1110 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 10,3 mSv. Aktiivisuuden 740 MBq antamisesta kohde-elimien (aivot) aiheutuva tyypillinen säteilyannos on 5,0 mGy ja kriittiseen elimen (munuaiset) aiheutuva tyypillinen säteilyannos on 25,2 mGy.

Teknetium^{99m}Tc]-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*

Alla on esitetty ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances: Ann ICRP 2015) mukaiset laskimoon annettujen teknetium^{99m}Tc]-merkattujen leukosyyttien aiheuttamat säteilyannokset eri elimissä:

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	1,2E – 02	1,2E – 02	1,8E – 02	2,6E – 02	4,3E – 02
Luun pinta	1,6E – 02	2,1E – 02	3,4E – 02	6,1E – 02	1,5E – 01
Aivot	2,3E – 03	2,9E – 03	4,4E – 03	7,0E – 03	1,3E – 02
Rinta	2,4E – 03	2,9E – 03	4,9E – 03	7,6E – 03	1,3E – 02
Sappirakon seinämä	8,4E – 03	1,0E – 02	1,6E – 02	2,5E – 02	3,6E – 02
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukun seinämä	8,1E – 03	9,6E – 03	1,4E – 02	2,0E – 02	3,2E – 02
Ohutsuolen seinämä	4,6E – 03	5,7E – 03	8,7E – 03	1,3E – 02	2,1E – 02
Paksusuolen seinämä	4,3E – 03	5,4E – 03	8,4E – 03	1,2E – 02	2,1E – 02
(Paksusuolen alkuosan seinämä)	4,7E – 03	5,9E – 03	9,3E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02
(Paksusuolen loppuosan seinämä)	3,7E – 03	4,8E – 03	7,3E – 03	1,0E – 02	1,8E – 02
Sydämen seinämä	9,4E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,5E – 02	4,4E – 02
Munuaiset	1,2E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,2E – 02	5,4E – 02
Maksa	2,0E – 02	2,6E – 02	3,8E – 02	5,4E – 02	9,7E – 02
Keuhkot	7,8E – 03	9,9E – 03	1,5E – 02	2,3E – 02	4,1E – 02
Lihakset	3,3E – 03	4,1E – 03	6,0E – 03	8,9E – 03	1,6E – 02
Ruokatorvi	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Munasarjat	3,9E – 03	5,0E – 03	7,2E – 03	1,1E – 02	1,8E – 02
Haima	1,3E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	3,4E – 02	5,3E – 02
Punainen luuydin	2,3E – 02	2,5E – 02	4,0E – 02	7,1E – 02	1,4E – 01
Iho	1,8E – 03	2,1E – 03	3,4E – 03	5,5E – 03	1,0E – 02
Perna	1,5E – 01	2,1E – 01	3,1E – 01	4,8E – 01	8,5E – 01
Kivekset	1,6E – 03	2,1E – 03	3,2E – 03	5,1E – 03	9,2E – 03
Kateenkorva	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Kilpirauhanen	2,9E – 03	3,7E – 03	5,8E – 03	9,3E – 03	1,7E – 02
Virtsarakon seinämä	2,6E – 03	3,5E – 03	5,2E – 03	7,8E – 03	1,4E – 02
Kohtu	3,4E – 03	4,3E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02
Muut elimet	3,4E – 03	4,2E – 03	6,3E – 03	9,5E – 03	1,6E – 02
Efektiivinen annos	1,1E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,2E – 02

(mSv/MBq)					
-----------	--	--	--	--	--

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 370 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 4,1 mSv.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste pitää vetää ruiskuun aseptisissa olosuhteissa. Injektiopullon tulppa pitää desinfioida ennen avaamista. Liuos pitää vetää tulpan läpi sopivan lyijysuojan kanssa käyttöön soveltuvaan kerta-annosruiskuun, jossa on steriili kertakäyttöneula, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista antolaitetta. Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

Teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimin valmistaminen laskimoinjektiota tai leukosyyttien *in vitro* -merkkausta varten:

Huolehdi aseptiikasta koko toimenpiteen ajan.

- 1) Pane injektiopullo lyijysuojaan ja pyyhi korkki pakkauksessa olevalla puhdistuspyyhkeellä.
- 2) Ruiskuta 10 ml:n ruiskulla 5 ml steriiliä ^{99m}Tc-generaattorieluaattia (ks. Huom. 1–6) lyijysuojassa olevaan injektiopulloon. Ennen kuin vedät ruiskun injektiopullosta, vedä ruiskuun 5 ml kaasua liuksen yläpuolella olevasta tilasta injektiopullon paineen tasaamiseksi. Ravistele injektiopulloa lyijysuojassaan 10 sekuntia, jotta kuiva-aine liukenee täysin.
- 3) Määritä kokonaisaktiivisuus ja laske injektioon tai leukosyyttien *in vitro* -teknetium[^{99m}Tc]-merkkaukseen tarvittava volyyymi.
- 4) Täytä pakkauksessa oleva etiketti ja kiinnitä se injektiopulloon.
- 5) Käytä valmiste viimeistään 30 minuutin kuluttua käyttöön valmistamisesta. Käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä.

Huom:

1. Jotta valmiste olisi radiokemiallisesti mahdollisimman puhdas, käytä valmistukseen tuoretta ^{99m}Tc-generaattorieluaattia.
2. Käytä vain eluaattia, joka on saatu alle 2 tuntia aikaisemmin generaattorista, joka on eluoitu edeltäneiden 24 tunnin sisällä.
3. Ruiskepulloon voidaan lisätä 0,37–1,11 GBq (10–30 mCi) teknetiumia[^{99m}Tc].
4. Ennen tuotteen käyttöön valmistamista generaattorieluaatin radioaktiivisuus voidaan sovittaa oikeaksi (0,37–1,11 GBq 5 ml:ssa) laimentamalla se injektionesteisiin käytettävällä keittosuolaliuksella.
5. Valmistuksessa tulee käyttää perteknetaattia, joka täyttää USP:n ja BP:n/eurooppalaisen farmakopean natriumperteknetaatti[^{99m}Tc]-injektiota koskevien monografioiden laatuvaatimukset.
6. Valmiin injektionesteen/merkkiaineen pH on 9,0–9,8.

Leukosyyttien erottaminen ja *in vitro* -merkkaus teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimilla

Noudata aseptiikkaa koko toimenpiteen ajan.

- 1) Vedä 9 ml hapanta sitraattiglukoosia^(a) kumpaankin muoviseen 60 ml:n heparinisoimattomaan ruiskuun.
- 2) Vedä kumpaankin ruiskuun 51 ml potilaan verta käyttäen 19 G:n siipikanyylineulaa. Sulje ruiskut steriileillä suojuksilla.
- 3) Pane kuhunkin viiteen Universal-säiliöön tai -putkeen 2 ml sedimentointiainetta^(b).
- 4) Ruiskuta neulattomalla ruiskulla kuhunkin viiteen sedimentointiainetta sisältävään Universal-putkeen 20 ml verta. Ruiskuta loput 20 ml verta putkeen, jossa ei ole sedimentointiainetta.
OHJE: Ruiskuta veri varovasti putken seinämää pitkin kuplien ja vaahtoamisen välttämiseksi.
- 5) Sekoita veri ja sedimentointiaine kääntämällä putki kerran varovasti ylösalaisin. Poista Universal-putken korkki ja puhkaise pinnalle muodostunut kupla steriilillä neulalla. Pane korkki takaisin ja anna putkien olla paikoillaan 30–60 minuuttia, jotta punasolut laskeutuvat.
OHJE: Lasko riippuu potilaan kunnosta. Yleensä sedimentaation voi lopettaa, kun noin puolet sedimentoituneesta verestä on punasoluja.
- 6) Sentrifugoi sillä välin putki, jossa on 20 ml verta ilman sedimentointiainetta 2000 g:n nopeudella 10 minuuttia. Näin pintakerrokseksi tulee solutonta plasmata (CFP), jossa on hapanta sitraattiglukoosia (ACD). Se säilytetään huoneenlämmössä ja käytetään solujen merkkauksessa ja injisoitaessa solut takaisin potilaaseen.
- 7) Kun punasolut ovat sedimentoituneet riittävästi (ks. kohta 5), siirrä varovasti 15 ml:n alikvootit sameasta, oljenvärisestä pintakerroksesta puhtaisiin Universal-putkiin. Varo vetämästä sedimentoituneita punasoluja ruiskuun. Pintakerros on runsaasti leukosyyttejä ja trombosyyttejä sisältävää plasmata (LRPRP).
OHJE: Älä käytä näytteenottoruiskuissa neuloja, jotta et aiheuttaisi tarpeettomia soluvaurioita.
- 8) Sentrifugoi LRPRP:tä 150 g:n voimalla 5 minuuttia, jotta pintakerrokseksi muodostuu runsaasti verihitaleita sisältävää plasmata (PRP) ja leukosyyttiseoksesta muodostuva pelletti.
- 9) Siirrä mahdollisimman paljon PRP:tä puhtaisiin Universal-putkiin ja sentrifugoi niitä 2000 g:n voimalla 10 minuuttia, jolloin pinnalle muodostuu lisää soluvapaata plasmata (CFP), jossa on sedimentointiainetta. Sitä käytetään solujen pesuun merkkauksen jälkeen.
- 10) Irrota sillä välin leukosyyttiseoksesta muodostuneet pelletit naputtamalla ja pyörittämällä Universal-putkia hyvin varovasti. Ota neulaton ruisku ja kerää kaikki solut samalla ruiskulla yhteen putkeen, lisää 1 ml solutonta plasmata, jossa on ACD:tä (kohdasta 6) ja pyöritä putkea varovasti, jotta sisältö suspendoituu uudelleen.
- 11) Valmista Ceretec-kuiva-aineinjektiopullo käyttöön sekoittamalla siihen 5 ml ^{99m}Tc-generaattorieluaattia, jossa on noin 500 MBq (13,5 mCi) ^{99m}TcO₄:ää (edellä kuvatulla tavalla).
- 12) Lisää heti sekoittamisen jälkeen 4 ml näin saatua teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimiliuosta soluvapaan plasman leukosyyttiseokseen (kohdasta 10).

- 13) Sekoita *varovasti* pyörittämällä ja anna inkuboitua huoneenlämmössä 10 minuuttia.
- 14) Pane lähtötplät tarvittaessa heti kromatografiapapereihin teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimin radiokemiallisen puhtauden määrittämistä varten jäljempänä kuvatulla tavalla.
- 15) Lisää inkubaation jälkeen soluihin varovasti 10 ml soluvapaata plasmaa, jossa on sedimentointiainetta (kohdasta 9) merkkausten lopettamiseksi. Sekoita solut kääntämällä putkea varovasti ylösalaisin.
- 16) Sentrifugoi 150 g:n voimalla 5 minuuttia.
- 17) Poista pintakerros kokonaan ja säilytä se.
OHJE: On erittäin tärkeää, että sitoutumatonta teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimia sisältävä pintakerros poistetaan tässä vaiheessa kokonaan. Tämä onnistuu parhaiten ruiskulla, jossa on suuri neula (19 G).
- 18) Sekoita teknetium[^{99m}Tc]-merkattu leukosyyttivalmiste 5–10 ml:aan ACD:tä sisältävää soluvapaata plasmaa (kohdasta 6). Sekoita varovasti pyörittäen.
- 19) Mittaa solujen ja pintakerroksen (kohdasta 17) radioaktiivisuus. Laske merkkausteho (LE), joka on yhtä kuin solujen aktiivisuus prosenttina solujen aktiivisuuden ja pintakerroksen aktiivisuuden summasta.
OHJE: Merkkausteho riippuu potilaan leukosyyttimäärästä ja vaihtelee alkuperäisen verinäytteen volyymin mukaan. Käytettäessä kohdassa 2) annettuja volyymejä merkkausteho on noin 55 %.
- 20) Vedä merkatut solut neulattomalla ruiskulla varovasti muoviseen, heparinisoimattomaan ruiskuun ja sulje ruisku steriilillä korkilla. Mittaa radioaktiivisuus.
- 21) Merkatut solut voidaan nyt injisoida potilaaseen. Tämä tulisi tehdä viipymättä.

Huom.

- a) Hapan sitraattiglukoosiliuos (ACD) valmistetaan seuraavasti:
NIH:n kaava A. Sekoita litraa varten 22 g trinitriumsitraattia, 8 g sitruunahappoa ja 22,4 g glukoosia ja lisää injektionesteisiin käytettävää vettä (Ph.Eur.) ad 1 litra. Valmistus tulee tehdä aseptisesti. Valmistetta on myös myytävänä. Valmiste tulee säilyttää valmistajan ohjeiden mukaan eikä sitä saa käyttää valmistajan ilmoittaman viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- b) 6-prosenttinen hydroksietyylitärkkelys tulee valmistaa aseptisesti. Valmistetta on myös myytävänä. Valmiste tulee säilyttää valmistajan ohjeiden mukaan eikä sitä saa käyttää valmistajan ilmoittaman viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Laadunvarmistus

Valmiissa eksametatsiini-injektiossa voi olla kolmenlaista epäpuhtautta, nimittäin sekundaarinen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksi, vapaa perteknetaatti ja pelkistynyt/hydrolysoitunut teknetium[^{99m}Tc]. Injektionesteen radiokemiallisen puhtauden määrittämiseen tarvitaan kahden kromatografiamenetelmän yhdistelmää.

Näytteet applikoidaan neulalla kahdelle GMCP-SA -levylle (2 cm (±2 mm) x 20 cm) noin 2,5 cm:n korkeudelle liuskan alapäästä. Liuskat pannaan heti valmiiksi laitettuihin kromatografia-altaisiin, joissa toisessa on ajoliuksena uutta butaani-2-oniliuosta ja toisessa 0,9 % natriumkloridiliuosta vastavaihdettuna

1 cm korkuisena kerroksena. Nesterintaman noustua 14 cm korkeudelle liuskat siirretään, liuotinrintama merkitään, liuskat kuivataan ja aktiivisuuden jakauma lasketaan tarkoitukseen soveltuvalla laitteella.

Kromatogrammien tulkinta

Järjestelmä 1 (GMCP-SA: butaani-2-oni (metyylietyyliketoni))

Sekundaarinen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksi ja pelkistynyt/hydrolysoitunut teknetium jäävät paikoilleen.

Rasvaliukoinen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksi ja perteknetaatti liikkuvat Rf-arvolla 0,8–1,0.

Järjestelmä 2 (GMCP-SA: 0,9-prosenttinen natriumkloridi)

Rasvaliukoinen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksi, sekundaarinen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksi ja pelkistynyt/hydrolysoitunut Tc jäävät paikoilleen. Perteknetaatti liikkuu Rf-arvolla 0,8–1,0.

- 1) Laske aktiivisuusprosentti, joka aiheutuu sekä sekundaarisesta teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksista että pelkistyneestä/hydrolysoituneesta ^{99m}teknetiumista järjestelmästä 1 (A %). Laske perteknetaatista johtuva aktiivisuusprosentti järjestelmästä 2 (B %).
- 2) Radiokemiallinen puhtaus (rasvaliukoisen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksin prosentuaalinen osuus) saadaan kaavasta:

$100 - (A \% + B \%)$, jossa:

A % kuvaa sekundaarisen teknetium[^{99m}Tc]eksametatsiimikompleksin + pelkistyneen/hydrolysoituneen teknetiumin[^{99m}Tc] pitoisuutta

B % kuvaa perteknetaatin pitoisuutta.

Radiokemiallinen puhtaus on vähintään 80 % edellyttäen, että testattavat näytteet on otettu ja analysoitu 30 minuutin kuluessa käyttöön valmistamisesta.