

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tektrotyd, 20 mikrogrammaa, valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Injektiopullo I sisältää 20 mikrogrammaa HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-oktreotidi]-trifluoroasetaattia

Radionuklidi ei ole osa valmisteyhdistelmää.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine

Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuoksella radioleimausta varten

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Kun valmiste on radioleimattu natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuoksella, saadun ^{99m}Tc-Tektrotyd-liuoksen käyttöaiheena on somatostatiinireseptoreita sisältävien neuroendokriinisten kasvainten (NET) diagnoosin ja hoidon tukeminen aikuisilla auttamalla kasvainten paikannuksessa.

Somatostatiinireseptoreita sisältämättömät kasvaimet eivät näy (katso kohta 4.4, ”kuvan tulkinta”).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelu aktiivisuusalue on 370–740 MBq yhtenä laskimonsisäisenä injektiona. Annosteltava aktiivisuus riippuu käytettävästä laitteistosta.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse säätää vanhuksia varten.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava tarkkaan, koska näillä potilailla on suurentunut säteilyaltistuksen riski, katso kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse pienentää, katso kohta 5.2.

Lapsipotilaat

^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta lapsipotilaille ei ole tietoa.

Jos käytettävissä ei ole vaihtoehtoisia menetelmiä, joilla ionisoivan säteilyn käyttö voidaan välttää, valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla on harkittava tarkkaan, ottaen huomioon kliininen tarve ja riski-hyöty-suhteen arviointi. Ionisoivan säteilyn mahdollisten vaarojen vuoksi ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiailla, ellei odotettavissa olevan kliinisen tiedon katsota olevan hyödyllisempää kuin säteilyn mahdollisesti aiheuttama riski.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on radioleimattava ennen sen antamista potilaalle.

Radioaktiivisen lääkkeen valmistusohjeet ovat kohdassa 12.

^{99m}Tc -Tektrotyd annetaan laskimonsisäisesti yhtenä annoksena.

Potilaan valmistelu, katso kohta 4.4.

Potilaan altistaminen ionisoivalle säteilylle on oltava perusteltavissa todennäköisen diagnostisen hyödyn ja säteilyaltistuksen riskin perusteella.

^{99m}Tc -Tektrotyd-liuos voidaan laimentaa natriumkloridiliuoksella antamisen helpottamiseksi, katso kohta 6.2

Kuvaus

Kuvaus on tehtävä 1–2 ja 4 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. 1–2 tuntia injektion jälkeen otetut kuvat saattavat olla hyödyllisiä vertailtaessa ja arvioitaessa vatsan alueen aktiivisuutta, joka on kuvattu 4 tuntia annostelun jälkeen.

Tutkimusta voidaan täydentää kliinisen tarpeen mukaisesti kuvilla, jotka otetaan 15 minuutin ja 24 tunnin kuluttua merkkiaineen injektioista. On suositeltavaa tehdä tutkimukset käyttäen koko kehon menetelmää ja SPECT (tai SPECT/TT)-kuvauksia valituista kehon alueista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-oktreotidi]-trifluoroasetaatille tai jollekin natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -injektioliuoksen apuaineelle.

Raskaus.

Imetys, katso kohta 4.6.

4.4 Erityisvaroitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyiden ja anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus.

Yksilöllisten riskien ja hyötyjen perustelu

Säteilyaltistuksen määrä on aina pystyttävä perustelemaan potilaskohtaisesti todennäköisen hyödyn perusteella. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin käytännössä on järkevää, jotta saataisiin tarvittu diagnostiset tiedot.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava tarkkaan, koska tällaisilla potilaille on suurentunut säteilyaltistuksen riski.

Jos potilaalla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta, ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteeseen antaminen ei ole suositeltavaa. Pääasiallisen erityisreitin heikentynyt toiminta tai toiminnan puuttuminen johtaa suurempaan säteilyaltistukseen.

Antamista on harkittava vain, jos mahdollisen diagnostisen tiedon katsotaan olevan hyödyllisempää kuin säteilystä aiheutuva mahdollinen riski. Tulkitsemiskelpoisia skintigrammeja saatetaan saada hemodialyysin jälkeen, jolloin korkea tausta-aktiivisuus saadaan ainakin osittain poistettua. Dialyysin jälkeen saatetaan havaita tavallista korkeampi kertymä maksassa, pernassa ja suolikanavassa, ja tavallista suurempi aktiivisuus verenkierrossa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksia ei tarvitse pienentää, katso kohta 5.2.

Lapsipotilaat

Tietoa valmisteiden käytöstä lapsipotilailla on kohdassa 4.2.

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen alkua ja häntä on kehoitettava virtsaamaan mahdollisimman usein ensimmäisinä tunteina tutkimuksen jälkeen säteilyaltistuksen vähentämiseksi.

Vatsaontelon optimaalinen kuvaus saadaan, kun potilas on ollut nestemäisellä ruokavaliolla kuvausta edeltävän kahden päivän ajan ja potilaalle on annettu laksatiiveja tutkimusta edeltävänä päivänä. Potilaan valmistelutapa voi riippua käytettävästä tutkimusprotokollasta ja kuvattavien leesioiden sijainnista.

Oktreotidihoidossa olevien potilaiden osalta on suositeltavaa keskeyttää oktreotidihoidon väliaikaisesti, jotta somatostatiinireseptorit eivät salpautuisi. Tämä suositus perustuu kokemuksiin; absoluuttista tarvetta tälle menettelylle ei ole osoitettu. Jotkin potilaat eivät siedä hoidon keskeyttämistä, ja heille saattaa aiheutua rebound-ilmioita. Näin on etenkin insulinoomapotilailla, jolloin äkillisen hypoglykemian vaara on otettava huomioon, sekä karsinoidioireyhtymää sairastavilla potilailla (katso ehdotuksia hoidon keskeyttämisestä kohdasta 4.5).

^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteeseen antamisessa diabetes mellitusta sairastaville potilaille on noudatettava varovaisuutta. Glukoosipitoisuuden tiheämpää seurantaa antamisen jälkeen on harkittava, koska somatostatiinianalogit inhiboivat hyper- tai hypoglykemisten hormonien vaikutuksia.

Kuvan tulkinta

Positiivinen skintigrafia ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteella ilmentää kudoksen somatostatiinireseptoreiden lisääntynyttä tiheyttä, eikä niinkään pahanlaatuista sairautta. Kasvaimet, joissa ei ole reseptoreja, eivät näy. Joillakin potilailla, joilla on gastroenteropankreaattinen neuroendokriininen kasvain tai karsinoidikasvain, reseptoritiheys ei ole riittävä näkymään ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmistetta käyttävässä tutkimuksessa. On huomattava, että noin 50 %:lla insulinoomaa sairastavista potilaista kasvainta ei saada näkyviin.

Positiivinen kertymä ei myöskään ole spesifinen gastroenteropankreaattisille neuroendokriinisille kasvaimille eikä karsinoidikasvaimille. Positiiviset skintigrafiset tulokset edellyttävät arviointia siitä, kuinka todennäköisesti potilaalla on jokin muu sairaus, joka ilmenee korkeina paikallisina somatostatiinireseptoritiheyksinä. Somatostatiinireseptorien tiheys voi olla suurentunut myös seuraavissa patologisissa tiloissa: hermostopienasta sikiökaudella kehittyneen kudoksen kasvaimet (paraganglioomat, medullaariset kilpirauhaskarsinoomat, neuroblastoomat, feokromosytoomat), aivolisäkkeen kasvaimet, keuhkojen endokriiniset neoplasiat (piensolukarsinoomat), meningioomat, rintakarsinoomat, lymfoproliferatiivinen sairaus (Hodgkinin tauti, non-Hodgkin-lymfoomat), ja lisäksi on arvioitava kertymän mahdollisuutta lymfosyyttikeskittymien alueelle (subakuutit tulehdukset).

Jos potilasta ei valmistella tutkimukseen asianmukaisesti, kertymä suolistoon voi vaikuttaa kuvien laatuun. Merkittävä epäspesifinen kertymä ruuansulatuskanavassa saatetaan tulkita virheellisesti ja raportoida virheellisesti patologisena, tai se saattaa haitata kuvien asianmukaista tulkintaa.

Toimenpiteen jälkeen.

Pikkulasten ja raskaana olevien läheisyydessä olemista on vältettävä radioaktiivisen lääkkeen antamista seuraavien 24 tunnin ajan.

Yleiset varoitukset

Valmisteyhdistelmän injektioipullojen sisältö on tarkoitettu vain ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen valmistamiseen, eikä sisältöjä saa antaa suoraan potilaalle ilman valmistamista.

Erityisvaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli se on olennaisesti natriumiton.

Katso ympäristöriskeihin liittyvät varotoimet kohdasta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun potilaalle tehdään diagnostinen tutkimus ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteella somatostatiinianalogihoito on tilapäisesti keskeytettävä (sekä ”kylmät” että radioaktiivisilla isotoopeilla leimatut):

- lyhytvaikutteiset analogit – vähintään 2 päivää ennen suunniteltua tutkimusta
- pitkävaikutteiset analogit:
 - o lanreotidi – vähintään 3 viikkoa
 - o oktreotidi – vähintään 5 viikkoa ennen suunniteltua tutkimusta

Somatostatiinianalogihoidon keskeyttäminen skintigrafian valmistelutoimenpiteenä saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, yleensä kyseessä on niiden oireiden paluu, joita potilaalla oli ennen tämän hoidon aloitusta.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tietoja mahdollisista yhteisvaikutuksista on rajoitetusti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos radioaktiivista lääkettä on annettava hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, raskauden mahdollisuus on aina ensin suljettava pois. Jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, on oletettava, että raskaus on alkanut, kunnes toisin todistetaan. Mikäli raskaus on epävarmaa (esim. väliin jääneet tai hyvin epäsäännölliset kuukautiset), potilaalle tulisi tarjota vaihtoehtoisia tekniikoita, jossa ionisoivaa säteilyä ei käytetä (mikäli mahdollista).

Raskaus

^{99m}Tc -Tektrotyd-valmistetta ei saa käyttää raskaana oleville naisille siitä äidille ja sikiölle aiheutuvan mahdollisen säteilyriskin vuoksi (katso kohta 4.3).

Imetys

Ennen radioaktiivisen lääkkeen antamista imettävälle äidille on harkittava mahdollisuutta lykätä radionuklidin antoa, kunnes äiti ei enää imetä, ja mikä on sopivin vaihtoehto radioaktiiviseksi lääkkeeksi, pitäen mielessä että aktiivisuus erittyy äidinmaitoon. Jos anto katsotaan välttämättömäksi, imetys tulee lopettaa 24 tunniksi ja sinä aikana erittynyt maito on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän tuotteen käytön jälkeen ei oleteta ilmenevän vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnissa käytetään seuraavia esiintymistiheyttä koskevia tietoja:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)

melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella)

Tektrotyd-valmisteen antamiseen liittyvät haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia ($< 1/10\ 000$). Heti antamisen jälkeen voi esiintyä ohimenevää päänsärkyä tai keskiylävatsakipua.

Altistuminen ionisoivalle säteilylle on liitetty syövän induktioon sekä perinnöllisten vaurioiden kehittymiseen. Kun potilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus, 740 MBq, efektiivinen annos on 3,8 mSv, joten edellä mainittujen haittavaikutusten todennäköisyys on alhainen.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostus on epätodennäköistä, kun tämä radioaktiivinen lääke annetaan yhtenä diagnostisena injektiona.

Jos ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen antaminen tuottaa potilaalle liian suuren säteilyannoksen, potilaaseen adsorboitunutta annosta on pienennettävä lisäämällä radionuklidin poistumista. Tämä tapahtuu antamalla potilaalle nesteitä ja kehottamalla tätä virtsaamaan usein.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Diagnostiset radioaktiiviset lääkkeet, kasvainten tunnistaminen, teknetium (^{99m}Tc) -yhdisteet;

ATC-koodi: V09IA07

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettyinä pitoisuuksina ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteella ei vaikuta olevan mitään farmakodynaamista vaikutusta.

5.2 Farmakokineettiset ominaisuudet

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annostelun jälkeen ^{99m}Tc -Tektrotyd poistuu verestä nopeasti. Jo 10 minuutin kuluttua ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen nähdään kertyvän keskeisiin elimiin, kuten maksaan, pernaan ja munuaisiin sekä somatostatiinireseptoreita ilmentäviin kasvaimiin.

Kertymä

Kasvain/taustasuhteen suurimmat arvot havaitaan 4 tuntia injektion jälkeen. Syöpäleesiot näkyvät vielä 24 tunnin kuluttua. Myöhäisemmissä kuvissa nähdään lievää poistumista ruuansulatuskanavasta.

Eliminaatio

Aktiivisuus poistuu pääasiassa munuaisten kautta, ja vähäisessä määrin maksan kautta. ^{99m}Tc -Tektrotyd poistuu verestä nopeasti. Verisoluihin kertyvä aktiivisuus on alle 5 % riippumatta siitä, paljonko aikaa injektioista on kulunut.

Säteilyn puoliintumisaika

^{99m}Tc :n puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Se hajoaa teknetium-99-isotoopiksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinistä kokemusta ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen käytöstä on rajoitetusti. Kokeita toistuvan altistuksen aiheuttamasta toksisuudesta, karsinogeenisesta potentiaalista tai hedelmällisyyteen tai kehitykseen liittyvästä toksisuudesta ei ole tehty.

Genotoksisuustestistä saatiin negatiivinen tulos bakteerien käänteismutaatiotestissä, mikä viittaa siihen, että ^{99m}Tc -Tektrotydin valmistamiseen tarkoitettu valmisteyhdistelmä ei ole mutageeninen.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Injektiopullo I:

N-[tris(hydroksimetyyli)metyyli]glysiini (trisiini)

tina(II)klorididihydraatti

mannitoli

natriumhydroksidi pH:n säätöä varten

vetykloridihappo pH:n säätöä varten

typpi (suojakaasu)

Injektiopullo II:

etyleenidiamiini-N,N'-dietykkaahappo (EDDA)

dinatriumfosfaattidodekahydraatti

natriumhydroksidi
natriumhydroksidi pH:n säätöä varten
vetykloridihappo pH:n säätöä varten
typpi (suojakaasu)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Radioleimauksen jälkeen valmistetta voidaan laimentaa enintään 5 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta.

^{99m}Tc -Tektrotyd-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

1 vuosi.

Käyttövalmiiksi saattamisen ja radioleimauksen jälkeen 4 tuntia, kun säilytys tapahtuu alle 25 °C:ssa.

6.4 Säilytykseen liittyvät erityisvaroitimet

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa. Kuljetuksen aikana (ei yli 5 vuorokautta) enintään 35 °C:ssa.

Säilytysolosuhteet radioleimauksen jälkeen, katso osa 6.3.

Radioaktiivisten lääkkeiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia aineita koskevia kansallisia määräyksiä.

6.5 Säiliön tyyppi ja sisältö

Lasiset injektiopullot (Ph. Eur. tyyppi I), nimellistilavuus 10 ml, suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinikorkilla.

Injektiopullon I alumiinikorkki on sininen ja injektiopullon II alumiinikorkki on valkoinen, jotta injektiopullo I ja II olisi helppo erottaa toisistaan käyttövalmiiksi saattamisen ja radioleimaamisen aikana.

Injektiopulloissa I ja II on radioaktiivisen lääkkeen ^{99m}Tc -Tektrotyd ainesosat.

Kummassakin injektiopullossa on valkoista tai lähes valkoista kylmäkuivattua kuiva-ainetta injektoliuoksen valmistamista varten.

Injektiopullo I: vaikuttava aine: HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-oktreotidi]-trifluoroasettaatti, apuaineet: tinakloridihydraatti, N[Tris(hydroksimetyyli)metyyli]glysiini (trisiini), mannitoli, natriumhydroksidi tai vetykloridihappo pH:n säätöä varten, typpi

Injektiopullo II: apuaineet: etyleenidiamiini-N,N'-dietikkahappo (EDDA), dinatriumfosfaattidodekahydraatti, natriumhydroksidi, natriumhydroksidi tai vetykloridihappo pH:n säätöä varten, typpi

Pakkauskoot: 2 injektiopulloa

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tektrotyd toimitetaan valmisteyhdistelmänä, joka koostuu kahdesta injektiopullost. Niitä ei voi käyttää erikseen.

Radionuklidi ei ole osa valmisteyhdistelmää.

Yleinen varoitus

Kun Tektrotyd on radioleimattu, on noudatettava tavanomaisia radioaktiivisten lääkevalmisteiden kanssa käytettäviä suojakeinoja.

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt tarkoitukseen varatuissa hoitotiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottamisessa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava paikallisten toimivaltaisten viranomaisten määräyksiä ja/tai lupia.

Radioaktiivisen lääkkeen käyttövalmiiksi saattamisen yhteydessä tulee huolehtia sekä säteilyturvallisuudesta että farmaseuttisen laadun säilymisestä. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen valmistamiseen, eikä sisältöjä saa antaa suoraan potilaalle ilman valmistamista.

Ohjeet lääkevalmisteen radioleimaamisesta ennen sen antamista potilaalle, katso kohta 12.

Jos injektiopullo vaurioituu valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen aikana, tuotetta ei saa käyttää.

Valmiste on annettava potilaalle tavalla, joka minimoi lääkevalmisteen kontaminaatoriskin ja henkilökunnan säteilyaltistuksen. Asianmukaisten suojien käyttö on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivista ennen käyttövalmiiksi saattamista. Kun natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-injektioneste, Ph. Eur., on lisätty, käyttövalmiiksi saatetun valmisteen kanssa on käytettävä riittäviä suojia.

Radioaktiivisten lääkkeiden antaminen aiheuttaa muille henkilöille ulkoisen säteilyn tai kontaminaation riskin esimerkiksi virtsaroiskeiden, oksennuksen tai vastaavan tapahtuman seurauksena. Siksi lääkkeen käytössä on noudatettava kansallisen lainsäädännön mukaisia säteilysuojelutoimenpiteitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai hukkamateriaali on hävitettävä paikallisten säännösten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
ul. Andrzeja Sołtana 7
05-400 Otwock, Poland

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33343

9 ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 2016-09-16

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2023

11 DOSIMETRIA

Teknetiumia (^{99m}Tc) saadaan $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -radionuklidigeneraattorista. ^{99m}Tc :n puoliintumisaika on 6,02 tuntia ja se hajoaa lähettäen gammasäteilyä (energialtaan 141 keV) teknetium-99:ksi, jota voidaan sen pitkän puoliintumisajan vuoksi (2,13 x 10⁵ vuotta) pitää näennäisesti stabiilina.

Grimes et al. (2011), tekivät potilaskohtaisia neuroendokriinisten kasvainten dosimetriatutkimuksia ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteella ja OLINDA/EXAM-ohjelmistolla, jossa aktiivisuuden aikaintegraalit arvioitiin planaari/SPECT-hybridimenetelmällä. Keskimääräiset elimen absorboituneet annokset ja ^{99m}Tc -Tektrotyd-valmisteen efektiivinen annos on ilmoitettu seuraavassa taulukossa.

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohden (mGy/MBq)
	Aikuiset
Lisämunuaiset	0,0060 ± 0,0015
Aivot	0,0022 ± 0,0005
Rinnat	0,0021 ± 0,0005
Sappirakon seinämä	0,0062 ± 0,0017
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0038 ± 0,0007
Ohutsuoli	0,0041 ± 0,0008
Mahalaukun seinämä	0,0049 ± 0,0012
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0042 ± 0,0009
Sydämen seinämä	0,0050 ± 0,0009
Munuaiset	0,0208 ± 0,0068
Maksa	0,0118 ± 0,0046
Keuhkot	0,0036 ± 0,0009
Lihäs	0,0030 ± 0,0006
Munasarjat	0,0042 ± 0,0007
Haima	0,0071 ± 0,0019
Punainen luuydin	0,0030 ± 0,0006
Osteogeeniset solut	0,0079 ± 0,0016
Iho	0,0019 ± 0,0004
Perna	0,0296 ± 0,0121
Kivekset	0,0024 ± 0,0004
Kateenkorva	0,0029 ± 0,0006
Kilpirauhanen	0,0040 ± 0,0006
Virtsarakon seinämä	0,0142 ± 0,0039
Kohtu	0,0045 ± 0,0008
Koko keho	0,0035 ± 0,0007
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0051 ± 0,0010

Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

Kun 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus 740 MBq, tästä aiheutuva efektiivinen annos on noin 3,8 mSv. Annetusta 740 MBq:n

aktiivisuudesta tyypillinen säteilyannos kriittiseen elimeen, eli munuaisiin, on 15,4 mSv.

12 RADIOAKTIIVISTEN LÄÄKKEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste on vedettävä ruiskuun aseptista menetelmää käyttäen.

Valmistuksessa on noudatettava tavanomaisia radioaktiivisten materiaalien käsittelyn turvallisuusvaroituksia.

Injektiopulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos on vedettävä tulpan läpi kertakäyttöiseen ruiskuun, jossa on asianmukainen suojeus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai liuos on vedettävä pullosta käyttämällä valtuutettua automaattista järjestelmää.

Jos injektio-pullo on vaurioitunut, tuotetta ei saa käyttää.

Valmistusmenetelmä

Valmisteyhdistelmä koostuu 2 pullosta:

Injektio-pullo I, jossa on vaikuttavaa ainetta, HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-oktreotidi]-trifluoroasetattia

Injektio-pullo II, jossa on etyleenidiamiini-N,N'-dietikkahappoa (EDDA) (olennainen apuaine)

Injektio-pullon I alumiinikorkki on sininen ja injektio-pullon II alumiinikorkki on valkoinen, jotta injektio-pullo I ja II olisi helppo erottaa toisistaan käyttövalmiiksi saattamisen ja radialeimaamisen aikana.

Teknetium ^{99m}Tc-Tektrotyd-injektion valmistaminen Tektrotyd-valmisteyhdistelmästä tapahtuu aseptista tekniikkaa noudattaen seuraavasti:

1. Desinfioi molempien injektio-pullojen korkki sopivalla alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua ilmassa.
2. Lisää injektio-pulloon II steriilillä ruiskulla 1 ml injektio-esteisiin käytettävää vettä. Ravista varovasti 15 sekunnin ajan, jotta injektio-pullon sisältö liukenisi kokonaan (käytä myös ylös-alas-liikkeitä).
3. Siirrä 0,5 ml koligandi-/puskuriliuosta injektio-pullostani II injektio-pulloon I käyttäen steriiliä neulaa ja tasaa paine poistamalla neulalla saman tilavuuden verran kaasua. Ravista varovasti noin 30 sekunnin ajan, jotta injektio-pullon sisältö liukenisi kokonaan (käytä myös ylös-alas-liikkeitä). Injektio-pullo II on hävitettävä, kun liuos on siirretty injektio-pullostani II injektio-pulloon I, jotta injektio-pullo I ja injektio-pullo II eivät sekaantuisi keskenään.
4. Aseta injektio-pullo I sopivaan suoja-säiliöön.
5. Lisää 1 ml natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-liuosta (radioaktiivisuus 740 MBq ja 1600 MBq välillä) pulloon I käyttämällä suojeuttua steriiliä ruiskua ja tasaa paine.

Lämmitä injektiopulloa kiehuvaassa vesihauteessa tai lämmityslevyllä 100 °C:ssa 10 minuutin ajan.

- Anna injektiopullon jäähtyä huoneenlämpötilaan (30 minuuttia). Älä nopeuta jäähtymistä esimerkiksi kylmällä vedellä.
- Laimenna radioaktiivista lääkettä tarvittaessa enintään 5 ml:n kokonaistilavuuteen 0,9 % natriumkloridi-injektioliuoksella.
- Säilytä leimattua injektiopulloa alle 25 °C:n lämpötilassa. Käytä 4 tunnin sisällä valmistuksesta (laskien lämmityksen lopusta).
- Radiokemiallinen puhtaus tulee tarkistaa ennen antamista potilaalle jonkin jäljempänä kuvatun menetelmän mukaisesti.
Huomautus: Älä käytä radioaktiivista lääkettä, jos sen radiokemiallinen puhtaus on alle 90 %.
- Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt materiaali ja sen säiliö valtuutetulla tavalla.

Varoitus

TEKTROTYD-valmisteen leimaus on riippuvainen tinakloridihydraatin pysymisestä pelkistetyssä tilassa. Teknetium ^{99m}Tc-Tektrotyd -radiolääkkeen valmistukseen tarkoitetun valmisteyhdistelmän sisältö on steriiliä. Injektiopulloissa ei ole bakteriostaattisia aineita.

Laadunvalvonta

Radiokemiallinen puhtaus on määritettävä käyttäen jäljempänä kuvattua kromatografista menetelmää.

Työohje. Ohutkerroskromatografia

Laitteet ja eluentit

- Kaksi ITLC SG -liuskaa (noin 1,5 cm x 10–12 cm): silikageelillä kyllästettyjä lasikuituliuskoja
- Kaksi kehityskammiota kansineen
- Liuottimet:
 - metyylietyyliketoni (MEK) epäpuhtautta A varten, perteknetaatti (^{99m}Tc)
 - asetonitriliin ja veden seos tilavuussuhteessa 1:1 (ACNW) epäpuhtautta B varten, teknetium (^{99m}Tc) kolloidisessa muodossa: Sekoita huolellisesti sama tilavuus asetonitriliä ja vettä.
Seos on valmistettava joka päivä.
- 1 ml:n ruisku neulalla ihonalaista injeksiota varten
- Sopiva laskentalaitteisto (esimerkiksi tuikelaskin, annoskalibraattori, gammakamera)

Menetelmä

- Täytä kehityskammiot valmistetulla MEK- ja ACNW-liuoksella niin, ettei liuoksen korkeus ylitä 0,5 cm:ä. Peitä kammiot ja anna niiden asettua tasapainotilaan liuotinhöyryjen kanssa.

2. Tee kahteen ITLC SG -liuskan lyijykynällä merkki 1,5 cm:n päähän niiden alareunasta (merkki ilmaisee paikan, johon laitetaan pisara analysoitavaa valmistetta) ja viiva 0,5 cm:n päähän yläreunasta (paikka, johon asti kehitysliuoksen etureuna tulee liikkumaan).
3. Käytä ihonalaiseen injektioon tarkoitettua neulaa ja aseta pisara (noin 5 µl) ^{99m}Tc-Tektrotyd-injektioliuosta kummallekin liuskalle keskelle 1,5 cm:n päässä alareunasta olevaa viivaa. Älä anna pisaroiden kuivua. VAROITUS: Älä kosketa neulalla liuskan pintaa.
4. Aseta kromatografiakammiot lyijysuojan taakse.
5. Aseta toinen ITLC SG -liuska MEK-kammioon ja toinen ITLC SG -liuska ACNW-liuokseen. Aseta liuskat pystyasentoon, jotta ^{99m}Tc-Tektrotyd-pisara on varmasti liuoksen reunan yläpuolella. Anna liuskan yläreunan nojata kammion sivua vasten.
6. HUOMAUTUS: liuskan pinta ei saa osua kammion seinämiin. Peitä kammiot.
7. Odota, kunnes liuoksen etureuna on liikkunut viivalle, joka on 0,5 cm:n päässä liuskan yläreunasta.
8. Poista liuskat kammioista ja anna niiden kuivua lyijysuojan takana.
9. Leikkaa liuskat seuraavasti:
ITLC SG MEK: leikkaa liuoksen etureunan ja valmistepisaran sijoittamisviivan puolivälistä
ITLC SG ACNW: leikkaa 2 cm:n etäisyydeltä liuskan alareunasta.
10. Mittaa liuskan jokaisen osan radioaktiivisuus ja laske tulokset seuraavasti:

MEK-ohutkerroskromatografia:

$$A = [{}^{99m}\text{Tc}]_{\text{perteknetaatti}} [\%] = \frac{\text{Aktiivisuus yläosassa}}{\text{Aktiivisuus molemmissa osissa}} \times 100\%$$

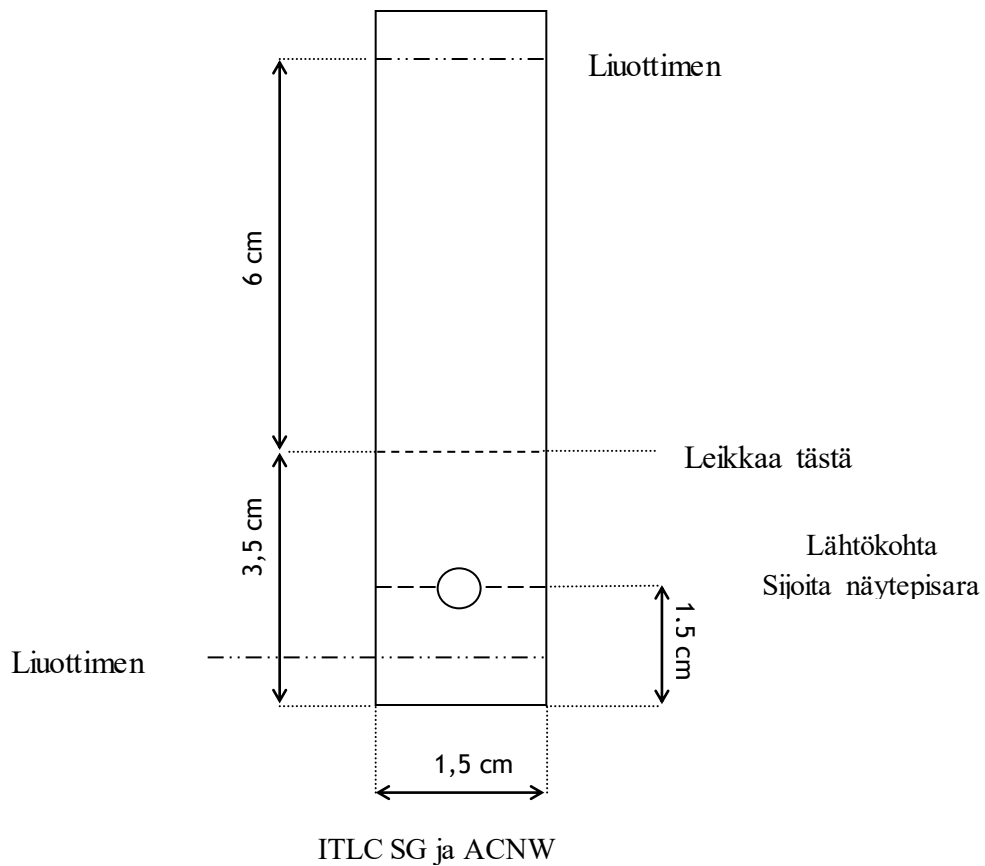
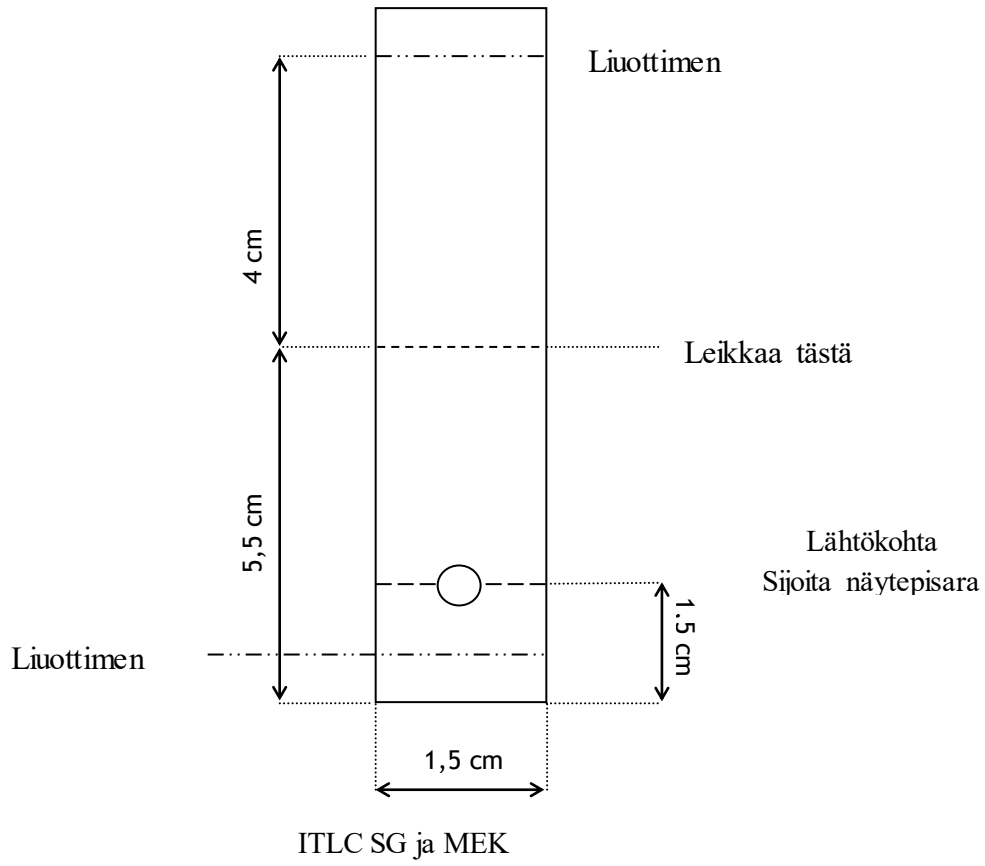
$$R_f = 0,8-1,0$$

ACNW-ohutkerroskromatografia:

$$B = [{}^{99m}\text{Tc}]_{\text{Tc kolloidissa muodossa}} [\%] = \frac{\text{Aktiivisuus alaosassa}}{\text{Aktiivisuus molemmissa osissa}} \times 100\%$$

$$R_f = 0-0,1$$

11. Laske ^{99m}Tc-Tektrotyd-valmisteen radioaktiivisuuden prosenttiosuus käyttäen seuraavaa kaavaa: 100 % – (A+B). Raja: vähintään 90 prosenttia kokonaisaktiivisuudesta.



PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tektrotyd 20 mikrogram, beredningssats för radioaktiva läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flaska I innehåller 20 mikrogram av HYNIC-[D-Fe¹, Tyr³-Oktreotid] trifluoracetat

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel

Vitt eller nästan vitt pulver

För radioaktiv märkning med (^{99m}Tc) natriumperteknetatlösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostik.

Efter radioaktiv märkning med (^{99m}Tc) natriumperteknetatlösning, är den erhållna ^{99m}Tc- Tektrotydlösningen avsedd för användning i vuxna som ett hjälpmedel vid diagnos och behandling av somatostatinreceptorbärande neuroendokrina tumörer (NET) genom att underlätta deras lokalisering.

Tumörer som saknar somatostatinreceptorer kommer inte att vara synliga (se avsnitt 4.4, "bildtolkning").

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Föreslagen aktivitet är 370 – 740 MBq i en intravenös injektion. Den aktivitet som ska administreras beror på tillgänglig utrustning.

Äldre (över 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Den aktivitet som ska administreras måste noga övervägas eftersom dessa patienter kan exponeras för högre stråldoser. Se avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosminskning krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. Se avsnitt 5.2.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ^{99m}Tc-Tektrotyd för barn har inte fastställts.

Om alternativa tekniker som inte kräver användning av joniserande strålning inte är tillgängliga, måste användning till barn och ungdomar övervägas noggrant utifrån

kliniska behov och bedömning av nytta–riskförhållandet i denna patientgrupp. På grund av den potentiella faran med joniserande strålning, bör ^{99m}Tc -Tektrotyd inte användas på barn under 18 år, om inte värdet av den förväntade kliniska informationen anses väga tyngre än den risk som strålningen medför.

Administreringssätt

Detta läkemedel ska märkas radioaktivt innan det administreras till patienten.

Se avsnitt 12 för instruktioner om beredning av detta radioaktiva läkemedel.

^{99m}Tc -Tektrotyd administreras intravenöst med en bolusdos.

Se avsnitt 4.4 för information om patientförberedelser.

För varje patient måste strålningsexponering vara motiverad med hänsyn till den förväntade diagnostiska nyttan och den risk som strålningsexponeringen medför.

För enklare administrering kan ^{99m}Tc -Tektrotydlösningen spädas med natriumkloridinjektion. Se avsnitt 6.2

Bildtagning

Bildtagning ska göras 1–2 och 4 timmar efter intravenös administrering. Bilder som tas 1–2 timmar efter injektion kan vara till nytta för jämförelse och utvärdering av abdominal aktivitet efter 4 timmar.

Undersökningen kan kompletteras, beroende på det kliniska behovet, med bildtagning 15 minuter och 24 timmar efter injektion av spårämnet. Det rekommenderas att undersökningarna görs med helkroppsteknik och SPECT (eller SPECT/CT) av valda kroppsdelar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot HYNIC-[D-Fe¹, Tyr³-Oktreotid] trifluoracetat eller något av hjälpämnen eller mot (^{99m}Tc) natriumperteknetatlösning för injektion.

Graviditet.

Vid amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighets- eller anafylaktiska reaktioner.

Individuell nytta–riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen vara motiverad av den sannolika nyttan. Den administrerade aktiviteten ska i varje enskilt fall vara den lägsta möjliga som ger önskad diagnostisk information.

Nedsatt njurfunktion

Den aktivitet som ska administreras måste noga övervägas eftersom dessa patienter kan exponeras för högre stråldoser.

Hos patienter med avsevärt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte administrering av ^{99m}Tc -Tektrotyd. Den reducerade eller uteblivna funktionen hos den huvudsakliga elimineringsvägen kommer att orsaka högre strålningsexponering.

Administrering bör endast övervägas när nyttan av den potentiella diagnostiska informationen överväger strålningsrisken. Tolkningsbara skintigrafibilder kan erhållas efter hemodialys under vilken hög bakgrundsaktivitet i alla fall delvis kan avlägsnas. Efter dialys kan lever, mjälte och tarmsystem uppvisa ett onormalt högt upptag och en ovanligt hög aktivitet i cirkulationen kan observeras.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosminskning krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. Se avsnitt 5.2.

Pediatrik population

För information om användning i den pediatrika populationen, se 4.2.

Patientförberedelser

Patienten ska vara välhydrerad innan undersökningen inleds och uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningsexponeringen.

Optimal bildåtergivning av bukhålan erhålls efter intag av flytande kost från och med två dagar före undersökningen samt administrering av laxermedel dagen före undersökningen. Metoden för patientförberedelse kan bero på vilket undersökningsprotokoll som används och var de lesioner som ska avbildas finns.

Beträffande patienter som står på oktreotidbehandling rekommenderas att denna behandling tillfälligt sätts ut för att undvika risk för blockering av somatostatinreceptorerna. Bakgrunden till denna rekommendation är empirisk, men det absoluta behovet av sådana åtgärder har inte fastställts. Vissa patienter kanske inte kan tolerera utsättning av behandlingen och det kan leda till rebound-effekter. Detta är särskilt fallet hos insulinopatienter, där faran med plötslig hypoglykemi måste beaktas samt hos patienter som lider av karcinoidsyndrom (för förslag till utsättning se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttagas vid administrering av ^{99m}Tc -Tektrotyd till patienter med diabetes mellitus och en mer frekvent övervakning av blodsockerhalten bör beaktas efter administrering på grund av olika former av inhibering av hyper- eller hypoglykemiska hormoner som orsakas av somatostatinanaloger.

Bildtolkning

Positiv skintigrafi med ^{99m}Tc -Tektrotyd reflekterar förekomst av en ökad densitet av somatostatinreceptorer i vävnaden, snarare än en malign sjukdom. Tumörer som saknar receptorer kommer inte att synas. Hos ett antal patienter som lider av gastro-entero-pankreatiska neuroendokrina tumörer eller karcinoida tumörer är receptordensiteten otillräcklig för att möjliggöra visualisering med ^{99m}Tc -Tektrotyd. Det bör noteras att hos cirka 50 % av patienterna som lider av insulinom kan tumören inte visualiseras.

Vidare är den positiva upptagningen inte specifik för gastro-entero-pankreatiska tumörer och karcinoida tumörer. Positiva skintigrafiresultat kräver utvärdering av möjligheten att någon annan sjukdom, som kännetecknas av höga lokala koncentrationer av somatostatinreceptorer, kan förekomma. En ökad densitet av somatostatinreceptorer kan också uppstå vid följande patologiska tillstånd: tumörer som uppstått ur vävnad som embryotiskt härletts från neurallisten, (paragangliom, medullära thyroideacarcinom, neuroblastom, feokromocytom), tumörer i hypofysen, endokrina neoplasmer i lungorna (småcelligt carcinom), meningiom, bröstcancer, lymfo-proliferativ sjukdom (Hodgkins sjukdom, non-Hodgkins lymfom) samt möjligheten för upptag i områden med lymfocytkoncentrationer (subakuta inflammationer) måste beaktas.

Om patienten inte förbereds korrekt inför undersökningen kan upptaget i tarmen påverka bildkvaliteten. Signifikant icke-specifik ackumulering som uppstår i mag-

och tarmkanalen kan misstolkas och felaktigt rapporteras som patologisk eller försvåra korrekt bildutvärdering.

Efter undersökningen.

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 24 timmarna efter administrering av det radioaktiva läkemedlet.

Allmänna varningar

Innehållet i flaskorna är bara avsett för användning vid beredning av ^{99m}Tc -Tektrotyd och får inte administreras direkt till patienten utan att först genomgå beredningsprocessen.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Information om miljömässiga säkerhetsåtgärder finns i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hos patienter som genomgått diagnostiska undersökningar med användning av ^{99m}Tc -Tektrotyd, bör behandling med somatostatinanaloger tillfälligt sättas ut (såväl "kalla" som de som är märkta med radioaktiva isotoper):

- korttidsverkande analoger – minst två dagar före den planerade undersökningen,
- långtidsverkande analoger:
 - o lanreotid– minst tre veckor
 - o oktreetid – minst fem veckor före den planerade undersökningen.

Utsättning av behandling med somatostatinanaloger som en förberedelse inför skintigrafi kan framkalla svåra biverkningar, i allmänhet i form av återkommande symtom som förekom innan denna behandling inleddes.

Inga interaktionsstudier har utförts. Informationen rörande möjliga interaktioner är begränsad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Innan radioaktiva läkemedel administreras till en fertil kvinna är det viktigt att fastställa eventuell graviditet. En kvinna vars menstruation uteblivit ska antas vara gravid tills motsatsen bevisats. Vid tveksamhet kring en eventuell graviditet (om kvinnans menstruation uteblivit, om den är mycket oregelbunden osv.) bör patienten erbjudas alternativa metoder utan joniserande strålning (om sådana finns).

Graviditet

^{99m}Tc -Tektrotyd är kontraindicerat hos gravida kvinnor på grund av den strålningsrisk som modern och fostret utsätts för (se avsnitt 4.3).

Amning

Innan radioaktiva läkemedel administreras till en ammande kvinna måste man överväga möjligheten att skjuta upp undersökningen tills kvinnan slutat amma, samt

vilket radioaktivt läkemedel som är mest lämpligt med tanke på utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om administrering anses nödvändig, ska kvinnan inte amma barnet under 24 timmar och utpumpad mjölk måste kasseras.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner förväntas efter användning av denna produkt.

4.8 Biverkningar

Vid utvärdering av biverkningar har följande frekvensdata använts som grund:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

frekvens okänd (kan ej bedömas utifrån tillgängliga data)

Biverkningar som kan härledas till administrering av Tektrotyd är mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Övergående huvudvärk eller buksmärtor omedelbart efter administrering.

Exponering för joniserande strålning kopplas till uppkomst av cancer och en risk för ärftliga skador. Eftersom den effektiva dosen är 3,8 mSv när den högsta rekommenderade aktiviteten om 740 MBq administreras, förväntas dessa biverkningar att tillstöta med låg sannolikhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts.

Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

En överdos är osannolik när det radioaktiva läkemedlet administreras genom diagnostisk bolusdosinjektion.

Vid administrering av strålöverdos med ^{99m}Tc -Tektrotyd bör den absorberade dosen om möjligt minskas genom ökad eliminering av radionukliden ur kroppen genom tillförande av vätska och frekvent blästömning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

diagnostiska radiofarmaka, tumördetektion, (^{99m}Tc) teknetiumföreningar;

ATC-kod: V09IA07

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används vid diagnostiska undersökningar synes ^{99m}Tc -Tektrotyd inte ha någon farmakodynamisk effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

^{99m}Tc -Tektrotyd elimineras snabbt ur blodet efter intravenös injektion. Redan efter 10 minuter syns ackumulering av ^{99m}Tc -Tektrotyd i de stora organen, d.v.s. lever, mjälte och njurar samt i tumörer som uttrycker somatostatinreceptorer.

Upptag

De högsta värdena för tumör/bakgrund-förhållandet observeras 4 timmar efter injektion. Cancerlesioner är fortfarande synliga efter 24 timmar. En viss utsöndring av matsmältningskanalen observeras i sena bilder.

Eliminering

Aktiviteten elimineras huvudsakligen via njurarna med ett litet bidrag genom hepatisk utsöndring. ^{99m}Tc -Tektrotyd elimineras snabbt ur blodet. Aktiviteten som ackumuleras i blodcellerna är under 5 % oberoende av tiden efter injektion.

Halveringstid

^{99m}Tc bryts ned till teknetium-99 med en halveringstid på cirka 6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska erfarenheten av användning av ^{99m}Tc -Tektrotyd är begränsad. Inga tester har gjort beträffande toxicitet vid upprepade doser, cancerrisk, fertilitets- eller utvecklingstoxicitet.

Ett genotoxicitetstest visade ett negativt resultat av bakteriell omvänd mutationsanalys vilket pekar på att berednings-satsen för ^{99m}Tc -Tektrotyd är icke-mutagen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Flaska I:

N-[tris(hydroximetyl)metyl]glycin (Tricine)

Tennkloridhydrat

Mannitol

Natriumhydroxid för pH-justering

Saltsyra för pH-justering

Kväve (Under en kväveatmosfär)

Flaska II:

Etylendiamin-N,N'-diacetatsyra (EDDA)

Dinatriumfosfatdodekahydrat

Natriumhydroxid

Natriumhydroxid för pH-justering
Saltsyra för pH-justering
Kväve (Under en kväveatmosfär)

6.2 Inkompatibiliteter

Efter radioaktiv märkning är det möjligt att späda med upp till 5 ml fysiologisk saltlösning.

^{99m}Tc-Tektrotyd får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Efter rekonstituering och radioaktiv märkning i 4 timmar vid förvaring under 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Under transport (inte längre än 5 dagar) upp till 35 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radioaktiv märkning finns i avsnitt 6.3.

Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med gällande lagstiftning om radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaskor (Typ I Ph. Eur.) med en nominell kapacitet på 10 ml som förseglats med en propp av brombutyl och ett lock av aluminium.

Aluminiumlocket för flaska I är blått och aluminiumlocket för flaska II är vitt för att kunna skilja på flaska I och flaska II under rekonstituering/radioaktiv märkning.

Flaska I och II innehåller komponenter för radiofarmaceutisk beredning av ^{99m}Tc-Tektrotyd.

Varje flaska innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver för beredning av injektionslösning.

Flaska I: aktiv substans: HYNIC-[D-Fe¹, Tyr³-Oktreotid] trifluoracetat, hjälpämnen: tennkloridhydrat, N-[Tris(hydroximetyl)metyl]glycin (tricin), mannitol, natriumhydroxid eller saltsyra för pH-justering, kväve

Flaska II: hjälpämnen: etylendiamin-N,N'-diacetatsyra (EDDA), dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumhydroxid eller saltsyra för pH-justering, kväve

Förpackningsstorlek: 1 x (I+II) glasflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tektrotyd tillhandahålls i en beredningssats om två flaskor som inte kan användas var för sig.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

Allmän varning

Efter radioaktiv märkning av Tektrotyd måste vedertagna skyddsåtgärder för radioaktiva medicinska produkter tillämpas.

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av auktoriserad personal i för ändamålet avsedda lokaler. Mottagning, förvaring, användning, överlämning och avfallshantering ska ske i enlighet med gällande anvisningar.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller kraven på både strålsäkerhet och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska säkerhetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i flaskorna är enbart avsett för användning vid beredning av ^{99m}Tc -Tektrotyd och får inte administreras direkt till patienten utan att först genomgå beredningsprocessen.

Anvisningar om radioaktiv märkning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om injektionsflaskan skadas under beredningen av denna produkt får den inte användas.

Administreringen ska ske på sådant sätt att riskerna för kontaminering av läkemedlet minimeras, liksom strålningsrisken för användarna. Lämplig avskärmning är obligatorisk.

Innehållet i beredningssatsen är inte radioaktivt före extempore-beredning. Efter det att natriumperteknetat (^{99m}Tc) för injektion, Ph. Eur. tillsatts måste dock fullgod avskärmning upprätthållas.

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risker för andra personer genom extern bestrålning eller kontaminering genom utspild urin, kräkning osv. Av denna anledning måste säkerhetsåtgärder för strålskydd vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
ul. Andrzeja Sołtana 7
05-400 Otwock, Polen
Telefon: +48 22 7180700
Fax: +48 22 7180350
e-post: polatom@polatom.pl

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33343

9 DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-09-16

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2023

11 ABSORBERAD DOS OCHEFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) erhålls från en $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ radionuklidgenerator och sönderfaller genom utsändning av gammastrålning (energi på 141 keV) med en fysisk halveringstid på 6,02 timmar mot teknetium-99 som, med tanke på dess långa halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år, kan anses som kvasistabil.

Grimes et al. (2011), utförde patientspecifik dosimetri på ^{99m}Tc - Tektrotyd i NET med OLINDA/EXAM programvara med tidsintegrerade aktivitetskoefficienter som beräknades från en hybrid planar/SPECT-teknik. Genomsnittliga organabsorberade doser samt effektiv dos av ^{99m}Tc -Tektrotyd anges i nedanstående tabell.

Organ	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)
	Vuxna

Organ	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)
	Vuxna
Binjurar	0,0060 ± 0,0015
Hjärna	0,0022 ± 0,0005
Bröst	0,0021 ± 0,0005
Gallblåsa, vägg	0,0062 ± 0,0017
LLI vägg	0,0038 ± 0,0007
Tunntarm	0,0041 ± 0,0008
Magsäckens vägg	0,0049 ± 0,0012
LLI vägg	0,0042 ± 0,0009
Hjärtvägg	0,0050 ± 0,0009
Njurar	0,0208 ± 0,0068
Lever	0,0118 ± 0,0046
Lungor	0,0036 ± 0,0009
Muskel	0,0030 ± 0,0006
Äggstockar	0,0042 ± 0,0007
Bukspottkörtel	0,0071 ± 0,0019
Röd benmärg	0,0030 ± 0,0006
Osteogena celler	0,0079 ± 0,0016
Hud	0,0019 ± 0,0004
Mjälte	0,0296 ± 0,0121
Testiklar	0,0024 ± 0,0004
Bräss	0,0029 ± 0,0006
Sköldkörtel	0,0040 ± 0,0006
Urinblåsans vägg	0,0142 ± 0,0039
Livmoder	0,0045 ± 0,0008
Hela kroppen	0,0035 ± 0,0007
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0051 ± 0,0010

Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

Den effektiva dosen från administrering av den maximala rekommenderade aktiviteten på 740 MBq för en vuxen person som väger 70 kg är cirka 3,8 mSv. För en administrerad aktivitet på 740 MBq är den typiska strålningsdosen i det viktigaste organet, d.v.s. njurarna, 15,4 mSv.

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Produkten ska dras upp under aseptiska förhållanden.

Normala säkerhetsåtgärder vid hantering av radioaktiva material måste iakttas.

Injektionsflaskorna får inte öppnas innan gummiproppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp genom proppen med en endosspruta försedd med lämplig skyddsavskärmning och en steril engångsnål, eller med ett godkänt automatiskt appliceringssystem.

Om injektionsflaskan skadats på något sätt ska produkten inte användas.

Beredningsmetod

Beredningssatsen består av 2 flaskor:

Flaska I innehåller 20 mikrogram av HYNIC-[D-Fe¹, Tyr³-Oktreotid] trifluoracetat

Flaska II innehåller etylendiamin-N,N'-diacetatsyra (EDDA) (väsentligt hjälpämne)

Aluminiumlocket för flaska I är blått och aluminiumlocket för flaska II är vitt för att särskilja flaska I och flaska II under rekonstituering/radioaktiv märkning.

Beredningen av teknetium ^{99m}Tc-Tektrotyd-injektion från beredningssatsen ska ske enligt följande aseptiska procedur:

1. Desinficera locken på de två flaskorna med lämplig spritsudd och låt lufttorka.
2. Tillsätt 1 ml vatten för injektion till flaska II med användning av en steril spruta. Skaka försiktigt i 15 sekunder för att säkerställa att pulvret är helt upplöst (inklusive genom att vända flaskan upp och ned).
3. Överför 0,5 ml ko-ligand/buffertlösning från flaska II till flaska I med användning av en steril spruta och dra sedan med samma spruta upp samma volym gas för att jämna ut trycket. Skaka försiktigt i 30 sekunder för att säkerställa att pulvret är helt upplöst (inklusive genom att vända flaskan upp och ned). Kassera flaska II efter överföring av lösningen till flaska I för att undvika att blanda ihop flaska I och flaska II.
4. Placera flaska I i lämplig avskärmd behållare.
5. Tillsätt 1 ml (^{99m}Tc) natriumperteknatlösning (aktivitet inom intervallet 740 MBq till 1600 MBq) till flaska I med användning av en avskärmd steril spruta och jämna ut trycket.
Värm flaskan i kokande vattenbad eller värmeblock till 100 °C i 10 minuter.
6. Låt flaskan svalna till rumstemperatur (30 minuter). Skynda inte på avsvanandet (t.ex. med kallt vatten).
7. Vid behov kan det radioaktiva läkemedlet spädas med upp till 5 ml 0,9% natriumkloridlösning för injektion.

8. Förvara den märkta flaskan vid en temperatur under 25 °C. Använd produkten inom 4 timmar efter beredning (räkna från slutet av uppvärmningen) .
9. Innan lösningen administreras till patient ska den radiokemiska renheten kontrolleras i enlighet med en av de metoder som beskrivs nedan.
Obs! Använd inte det radioaktiva läkemedlet om den radiokemiska renheten understiger 90 %.
10. Kassera allt oanvänt material och dess behållare på godkänt sätt.

Observera

Märkning av TEKTRITYD är beroende av att tennkloridhydrat bibehålls i sitt reducerade stadi. Innehållet i beredningsatsen för det radioaktiva läkemedlet teknetium ^{99m}Tc -Tektrotyd är sterilt. Flaskorna innehåller inga bakteriostatiska medel.

Kvalitetskontroll

Radiokemisk renhet ska kontrolleras enligt kromatografisk metod beskriven nedan.

Procedur Tunnskitkromatografi

Utrustning och eluenter

1. Två ITLC SG-remsor (ca. 1,5 cm x 10-12 cm): Kiselgelimpregnerade glasfiberremsor
2. Två framkallningskammare med lock
3. Lösningar:
 - Metyletylketon (MEK) för orenhet A, perteknetat (^{99m}Tc)
 - Blandning av acetonitril och vatten i ett volymförhållande om 1:1 (ACNW) för orenhet B, teknetium (^{99m}Tc) i kolloidal form: Blanda noga samma volymer acetonitril och vatten.
Blandningen ska beredas dagligen.
4. 1 ml spruta med nål för subkutana injektioner
5. Lämplig mätutrustning (t.ex. skintilleringsräknare, doskalibrator, gammakamera)

Metod

1. Fyll framkallningskamrarna med de förberedda lösningarna med MEK och ACNW till en maxhöjd på 0,5 cm. Täck över kamrarna och låt lösningarnas ångor jämnas ut.
2. Markera två ITLC SG-remsor med en blyertspenna 1 cm från deras nedersta kant (den plats där en droppe analyserad beredning placeras) och ett avsnitt på 0,5 cm från den övre kanten (den plats dit framkallningsvätskans framkant kommer att förflytta sig).

3. Placera droppen (cirka 5 µl), med lösningen med ^{99m}Tc -Tektrotyd för injektion med hjälp av en nål för subkutana injektioner, i mitten av den linje som markerades vid 1 cm från den nedre kanten av varje remsa. Låt inte prickarna torka. OBSERVERA: Rör inte vid remsans yta med nålen.
4. Placera de kromatografiska kamrarna bakom blyskärmen.
5. Placera en ITLC SG-remsa i en kammare med MEK och en annan ITLC SG-remsa i ACNW-lösning. Placera remsorna upprätt för att säkerställa att platsen för prickmarkeringen av ^{99m}Tc -Tektrotyd är ovanför lösningslinjen, med den övre änden av remsan lutad mot kammarens sida.
6. VAR FÖRSIKTIG: remsans yta får inte vidröra kammarens väggar. Kamrarna ska täckas över.
7. Vänta tills lösningens framkant förflyttar sig till den linje som visar avståndet om 0,5 cm från remsans övre marginal.
8. Ta ut remsorna ur kamrarna och låt dem torka bakom blyskärmen.
9. Skär av remsorna enligt beskrivning nedan:
ITLC SG MEK: mitt emellan lösningens framkant och den linje som beskriver var droppen med beredning placerades
ITLC SG ACNW: 2 cm från remsans nedre kant
.
10. Mät radioaktiviteten i varje del av remsan och beräkna resultaten enligt följande:

TLC med MEK:

$$A = \left[^{99m}\text{Tc} \right] \text{pertekneta t [\%]} = \frac{\text{Aktivitet i övre delen}}{\text{Aktivitet i båda delarna}} \times 100 \%$$

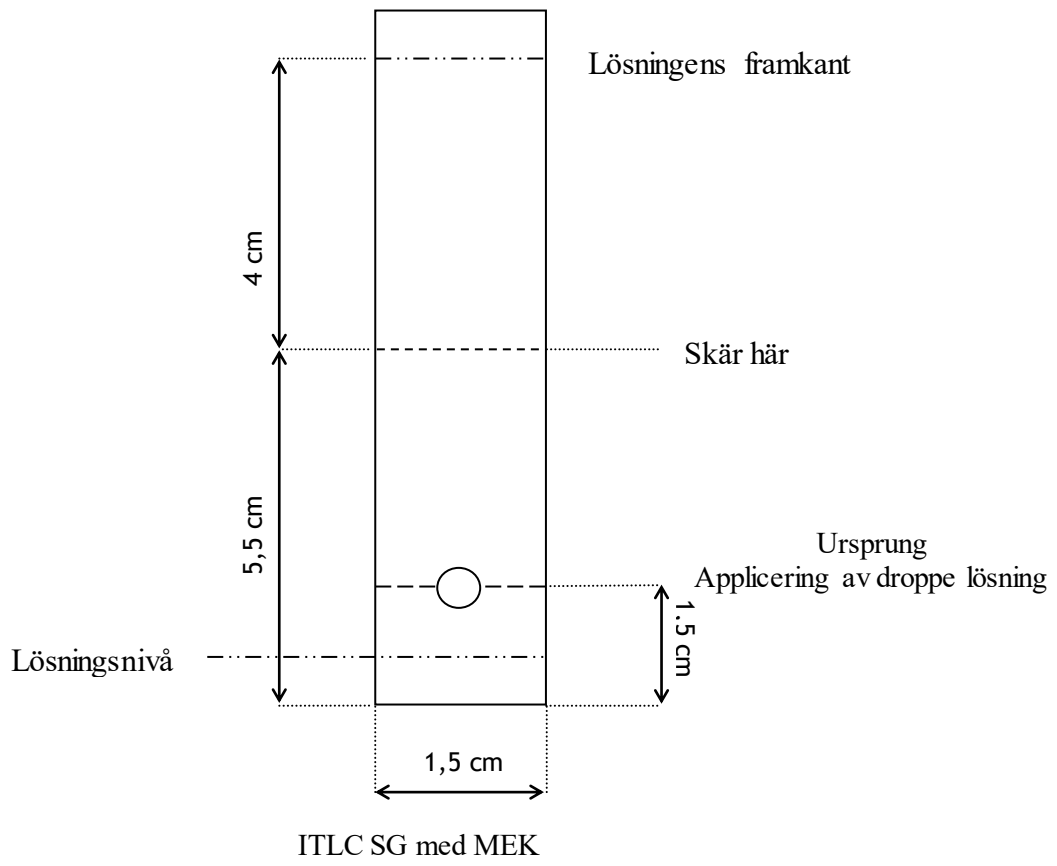
Rf = 0,8 till 1,0

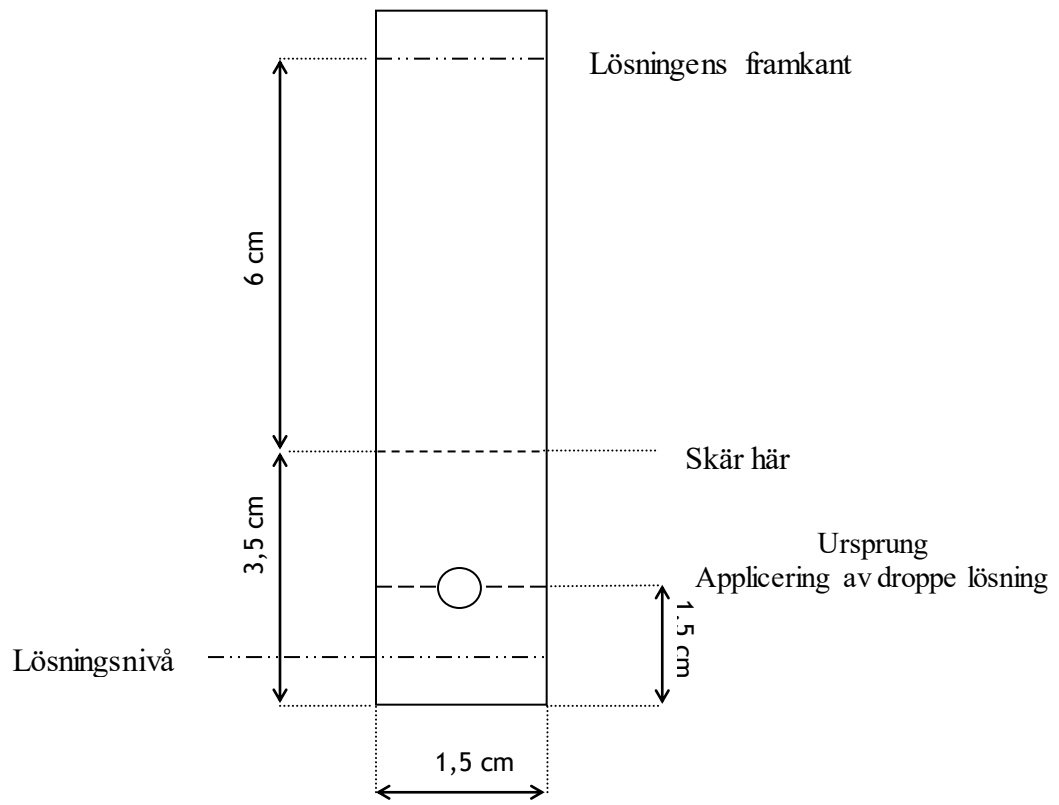
TLC med ACNW:

$$B = \left[^{99m}\text{Tc} \right] \text{Tc i kolloidal form [\%]} = \frac{\text{Aktivitet i nedre delen}}{\text{Aktivitet i båda delarna}} \times 100 \%$$

Rf = 0 till 0,1

11. Beräkna procentandelen radioaktivitet av ^{99m}Tc -Tektrotyd med hjälp av följande formel: $100 \% - (A + B)$. Gräns: minst 90 procent av den totala aktiviteten.





ITLC SG med ACNW