

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myoview 230 mikrog valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 230 mikrogrammaa tetrofosmiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Käyttökuntoon saatettu injektioneste sisältää natriumia 15–29 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Myoview saatetaan käyttökuntoon lisäämällä natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injectionestettä (ei sisälly pakkaukseen), jolloin saadaan teknetium(^{99m}Tc)-tetrofosmiini-injektio.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Valkoinen, jauhemainen kiinteä aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injectionesteen lisäämisen jälkeen käyttökuntoon saatettu valmiste on tarkoitettu aikuisille seuraaviin käyttöaiheisiin:

Sydänlihaksen kuvantaminen

Myoview on sydänlihaskuvauksen kuvausaine, jota käytetään sydänlihaskuvauksen ja sydäninfarktin diagnostiikkaan sekä erottamaan nämä tautitilat toisistaan.

Potilailla, joille suoritetaan sydänlihaksen kuvauksen gammakuvaus, EKG-tahdistettua yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT) voidaan käyttää vasemman kammion toiminnan arvioimiseen (vasemman kammion ejectionifraktio ja seinämän liikkeet).

Rintarauhaskasvainten kuvantaminen

Myoview'tä käytetään apuna epäiltyjen rintarauhaskasvainten maligniteetin perustutkimuksissa, kun muut suositellut tutkimukset (esim. palpointi, mammografia, vaihtoehtoiset kuvantamismuodot ja/tai sytologia) eivät ole tuoneet ratkaisua taudinmääritykseen.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Myoview'tä ei suositella käytettäväksi lapsille tai nuorille, sillä tutkimustuloksia näistä ikäryhmistä ei ole käytettävissä.

Aikuiset

Sydänlihaksen kuvantaminen

Potilasta on kehoitettava täydelliseen paastoon tutkimusta edeltävästä illasta lähtien tai nauttimaan korkeintaan hyvin kevyt aamiainen tutkimuspäivän aamuna.

Sydänlihasiskemian diagnosoinnissa ja paikallistamisessa (planaarista tai SPECT-tekniikoita käyttäen) ja vasemman kammion toiminnan arvioinnissa EKG tahdistetussa yksifotoniemissiotomografitutkimuksissa on aiheellista käyttää vaihteluvälien korkeampia aktiiviannoksia. Tavalliseen menetelmään kuuluu kaksi laskimonsisäistä ^{99m}Tc-tetrofosmiini-injektiota, joista toinen annetaan rasituksen huipulla ja toinen levossa. Ensimmäinen injektio annetaan levossa ja toinen rasituksessa tai toisin päin.

Kun rasituksessa ja levossa annettavat injektiot annetaan samana päivänä, toisen annoksen aktiivisuuden tulisi aiheuttaa myokardiaalisen laskentataajuuden, joka on vähintään kolme kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen jäännösaktiivisuus. Suositeltu aktiivisuusalue ensimmäiselle annokselle on 250-400 MBq, toiselle annokselle, joka annetaan vähintään tuntia myöhemmin, 600-800 MBq. Tutkimuksiin, joissa käytetään EKG-tahdistettua yksifotoniemissiotomografiaa, on aiheellista käyttää vaihteluvälien korkeampia aktiivisuusannoksia.

Kun rasituksessa ja levossa annettavat injektiot annetaan eri päivinä, suositeltu aktiivisuusalue kullekin ^{99m}Tc-tetrofosmiini-annokselle on 400-600 MBq. Suurikokoisten henkilöiden (esim. vatsalihavuus, suuret rinnat naisilla) ja niiden, joille käytetään EKG-tahdistettua yksifotoniemissiotomografiaa, näiden vaihteluvälien yläpäiden aktiivisuuksien käyttö on aiheellista.

Kokonaisaktiivisuuden (rasituksessa ja levossa suoritettujen sydänlihaksen kuvantamistutkimukset, suoritettiinpa ne yhden tai kahden päivän aikana), tulisi olla korkeintaan 1200 MBq.

Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella minimiaktiivisuuden 550 MBq on osoitettu olevan riittävä EKG-tahdistetussa yksifotoniemissiotomografiassa. Sydänlihaksen kuvantamiseen käytetyn aktiivisuuden tulisi EKG-tahdistetussa yksifotoniemissiotomografiassa olla edellisissä kappaleissa olevien ohjeiden mukainen.

Sydäninfarktin diagnosoissa ja paikallistamisessa riittää levossa annettu yksi 250-400 MBq:n ^{99m}Tc-tetrofosmiini -injektio.

Tasokuvaus, tai mieluiten SPECT-kuvaus, tulisi aloittaa aikaisintaan 15 minuutin kuluttua injektiosta. Kuvaus voidaan suorittaa aina 4 tuntia injektion jälkeen, sillä tänä aikana ^{99m}Tc-tetrofosmiinin pitoisuuden sydänlihaksessa ei ole todettu merkittävästi muuttuvan, eikä myöskään merkittävää redistribuutiota ole havaittu. Tasokuvauksessa tulisi käyttää standardiprojektioita (edestä, LAO 40°-45°, LAO 65°-70° ja/tai vasemmalta sivulta).

Rintarauhasen kuvantaminen

Mahdollisten rintarauhasen kasvainten diagnosoimista ja paikantamista varten suositellaan käytettäväksi yhtä 500-750 MBq:n laskimonsisäistä ^{99m}Tc-tetrofosmiini-injektiota. Injektio tulee mielellään antaa

jalan laskimoon tai muuhun sopivaan paikkaan, ei kuitenkaan epäillyn rintakasvaimen puoleiseen käsivarteeseen. Potilaan ei tarvitse paastota ennen injektiota.

Rinnan kuvantaminen aloitetaan 5-10 minuutin kuluttua injektioista potilaan maassa vatsallaan rinnan (rintojen) riippuessa vapaasti. Erityistä rintojen gammakuvaukseen suunniteltua alustaa suositellaan. Lateraalikuva otetaan kameralla niin läheltä kuin mahdollista sitä rintaa, jossa epäillään syöpäkasvainta.

Potilaan asentoa muutetaan tämän jälkeen niin, että lateraalikuva voidaan ottaa myös toisesta rinnasta. Tämän jälkeen voidaan ottaa kuva edestä potilaan maassa selällään ja pitäessä käsivarsiaan päänsä takana.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen antoa 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
- Ei saa käyttää raskaana oleville (katso kohta 4.6).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Yliherkkyyden mahdollisuus, anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot mukaan lukien, on otettava aina huomioon. Tehoölvytysvälineiden on oltava heti saatavilla.

Pediatriset potilaat

Pediatriset potilaat, ks. kohta 4.2.

Yksilöllinen hyöty–riski-arviointi

Säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa siitä todennäköisesti saatavalla hyödyllä jokaisen potilaan osalta. Potilaalle on aina annettava pienin mahdollinen aktiivisuus, joka riittää tarvittavan diagnostisen tiedon saamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta ja maksan vajaatoiminta

Näiden potilaiden osalta hyöty–riski-suhdetta on arvioitava tarkoin, sillä säteilyaltistus saattaa olla tavanomaista suurempi.

Potilaan valmistelu

Kaikkien halkaisijaltaan alle 1 cm:n rintarauhasvainten havaitseminen rinnan gammakuvauksella on epävarmaa, koska Myoview'n herkkyys näiden leesioden havaitsemisessa on 36 % (n=5/14, 95% CI 13-65%) verrattuna histologiseen diagnoosiin. Negatiivinen tutkimustulos ei sulje pois rintasyöpää, etenkin näiden pienten kasvainten kohdalla.

Tehoa kainalon kasvainten tunnistamisessa ei ole osoitettu. Tämän takia rintarauhasen gammakuvausta ei ole tarkoitettu rintasyövän levinneisyysasteen määrittämiseen.

Kun sydänlihaksen gammakuvaus tehdään rasisolosuhteissa, on huomioitava rasisituksen aiheuttamiseen liittyvät vasta-aiheet.

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista, ja häntä on neuvottava tyhjentämään rakko mahdollisimman usein ensimmäisinä tunteina tutkimuksen jälkeen säteilyaltistuksen vähentämiseksi.

Ympäristöriskiä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

Erityisvaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 15–29 mg natriumia per käyttökuntoon saatettu injektioampulli, joka vastaa 0,7–1,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myoview'n yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa Myoview-valmistetta annettiin muita samanaikaisia lääkityksiä saaville potilaille, ei ilmoitettu yhteisvaikutuksia. Lääkkeet, jotka vaikuttavat sydämen toimintaan ja/tai verenkiertoon, esim. beetasalpaajat, kalsiuminestäjät tai nitraatit, voivat johtaa väärin negatiivisiin tuloksiin sepelvaltimotaudin diagnostiikassa. Siksi gammakuvausten tulosta tulkittaessa on potilaan lääkitys huomioitava.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radiofarmaseuttista valmistetta aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tärkeää selvittää, onko nainen raskaana. Kuukautisten jäädessä väliin on aina oletettava, että nainen on raskaana, kunnes toisin osoitetaan. Jos on epäselvää, onko potilas raskaana (esimerkiksi jos kuukautiset ovat jääneet väliin tai kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen), potilaalle on ehdotettava vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (mikäli tällaisia on saatavilla).

Raskaus

Myoview on kontraindikoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Radioisotooppien käyttö raskauden aikana aiheuttaa säteilyä myös sikiölle. Rasituskokeen aikana annettu 250 MBq annos ja sitä seuraava 750 MBq annos levossa aiheuttaa kohtuun 8,1 mGy:n säteilyn. Vuotuisen taustasäteilyannoksen (0,5 mGy) ylittävää säteilyannosta on pidettävä potentiaalina vaarana sikiölle.

Imetys

Ennen radiofarmaseuttisen valmisteiden antamista imettävälle äidille on harkittava mahdollisuutta lykätä radionuklidin antamista siihen saakka, kunnes imettäminen on lopetettu, ja pyrittävä valitsemaan tarkoituksenmukaisimmat radiofarmaseuttiset valmisteet, koska radioaktiivisuus erittyy rintamaitoon. Pieniä määriä ^{99m}Tc-tetrofosmiinia erittyy ihmisen rintamaitoon (< 1 % äidin saamasta annoksesta). Jos antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 3–6 tunnin ajaksi ja erittynyt maito on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Lisääntymistapahtumaan kohdistuvaa mahdollista toksisuutta ei ole tutkittu eläinkokeilla.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myoview'n vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla luetellut yleisyydet perustuvat sisäiseen kliiniseen dokumentaatioon, joka kattaa noin 3 000 potilaan tiedot.

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset ^{99m}Tc-tetrofosmiini-injektion jälkeen ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000).

Myoview-valmisteella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktoidiset tai anafylaktiset reaktiot ja anafylaktinen tai anafylaktoidinen sokki

Hermosto

Melko harvinainen: metallin maku

Harvinainen: hajuaistin häiriöt

Tuntematon: päänsärky, huimaus

Silmät

Harvinainen: näköhäiriö

Sydän

Tuntematon: takykardia, rintakipu

Verisuonisto

Melko harvinainen: punoitus ja kuumotus

Tuntematon: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon: hengenahdistus, bronkospasmi, kurkun kireys, yskä

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: oksentelu

Harvinainen: vatsakipu, pahoinvointi, polttava tunne suussa

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: ihottuma

Tuntematon: nokkosihottuma, kutina, eryteema, angioedeema

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: kuumotuksen tunne

Tuntematon: paikallinen turvotus, kasvojen turvotus, kuume

Tutkimukset

Tuntematon: Valkosolujen määrän kasvu

Jotkut reaktiot olivat viivästyneitä ja ilmenivät useiden tuntien kuluttua ^{99m}Tc-tetrofosmiini-injektiosta. Yksittäisiä vakavia haittavaikutuksiakin on raportoitu, näiden joukossa anafylaktinen reaktio (< 1/100 000) ja vakava allerginen reaktio (yksi raportti).

Annosteltavan vaikuttavan aineen määrä on pieni ja suurin riski aiheutuu radioaktiivisesta säteilystä. Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja aiheuttaa mahdollisesti perinnöllisiä vaurioita.

Koska efektiivinen annos on 8,5 mSv, jos potilaalle annetaan korkein suositeltu 1200 MBq:n kokonaisaktiivisuusannos, näiden haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on oletettavasti pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Mikäli potilas on saanut yliannoksen radioaktiivista lääkettä, on häntä kehoitettava virtsaamaan ja ulostamaan mahdollisimman usein säteilyannoksen pienentämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, sydän ja verisuonet, teknetium(^{99m}Tc)-tetrofosmiini, ATC-koodi: V09G A02.

Farmakologisia vaikutuksia ei ole odotettavissa normaaliannoksella. Eläinkokein on osoitettu, että ^{99m}Tc-tetrofosmiinin kertyminen sydänlihakseen on suoraan verrannollinen sepelvaltimoiden verenvirtaukseen. ^{99m}Tc-tetrofosmiini on siten tehokas sydänlihaksen perfuusion kuvantamisaine.

Kliiniseen kokemukseen perustuen EKG-tahdistettua sydänlihaksen perfuusion gammakuvausta voidaan käyttää vasemman kammion toiminnan muutosten (tai stabiiliuden) tarkkailuun. Tällaisen sarja-arvioinnin luotettavuuden uskotaan olevan yhtä hyvä kuin muiden yleisesti käytettyjen mittaustekniikoiden (esim. EKG-tahdistettu sydämen pumpputoiminnan gammakuvaus).

Joissakin eläintutkimuksissa ^{99m}Tc-tetrofosmiinin on osoitettu kertyvän rintasyöpäsoluihin.

5.2. Farmakokineetiikka

Kertyminen elimiin

Kertyminen sydänlihakseen on nopeaa ja maksimissaan 1,2 % injisoidusta annoksesta. Tämä on riittävä mahdollistamaan sydämen taso- tai SPECT-gammakuvauksen 15 minuutista 4 tuntiin injektion jälkeen.

Eliminaatio

^{99m}Tc-tetrofosmiini poistuu nopeasti verenkierrosta: 10 minuutin kuluttua iv-injektiosta on kokoveressä alle 5 % alkuperäisestä aktiivisuudesta jäljellä. Aktiivisuuden häviäminen keuhkoista ja maksasta on nopeaa ja sen siirtyminen tukirangan lihaksistoon nopeutuu rasituksessa. Noin 66 % injisoidusta aktiivisuudesta erittyy 48 tunnin sisällä, 40 % virtsaan ja 26 % ulosteisiin.

Puoliintumisaika

^{99m}Tc-natriumperteknetaatti-injektio (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) tuotetaan generaattorilla (⁹⁹Mo/^{99m}Tc). ^{99m}Tc-teknetium lähettää hajotessaan gammasäteilyä (energia 141 keV), ja sen puoliintumisaika on 6,02 tuntia.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Farmakokineetiikkaa ei ole selvitetty potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä akuuteissa toksisuuskokeissa ei ihmisen maksimaaliseen kerta-annokseen verrattuna 1050-kertaisella annoksella havaittu eläimien kuolemia tai mitään muutakaan merkkiä toksisuudesta. Kroonisissa kaniinikokeissa havaittiin joitakin merkkejä toksisuudesta, mutta vasta kun kumulatiivinen annos ylitti 10000 kertaa ihmisen maksimaalisen kerta-annoksen. Rotilla vastaavalla annoksella ei havaittu mitään toksista oiretta. Toksisia vaikutuksia eläinten lisääntymistoimintoihin ei ole tutkittu. Tetrafosmiinilla ei ole *in vitro*- tai *in vivo* -kokeissa osoitettu mutageenisia vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tinaklorididihydraatti
Dinatriumsulfosalisylaatti
Natrium-D-glukonaatti
Natriumvetykarbonaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

6.3. Kesto aika

Injektiokuiva-aineen kesto aika on 52 viikkoa.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 12 tuntia 2 °C – 25 °C säilytettynä.

Säilytä käyttökuntoon saatettu liuos alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.4. Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3. Valmiste on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen, 10 ml injektiopullo, klorobutylikumitulppa ja repäisysinetti.

Pakkauskoot: 2 tai 5 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttökuntoon saatettu valmiste on kirkas, väritön neste.

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt, ja käsittelyn on tapahduttava tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Valmisteiden vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava toimivaltaisten viranomaisten antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisia varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain teknetium(^{99m}Tc)-tetrofosmiini-injektion valmistamiseen. Injektiopullon sisältöä ei saa antaa suoraan potilaalle ilman esivalmisteluja.

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

Jos injektiopullo vahingoittuu missä tahansa vaiheessa lääkevalmistetta valmistettaessa, sitä ei saa käyttää. Valmisteen antamiseen liittyvät toimet on toteutettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen ja käyttäjiin kohdistuvan säteilyaltistuksen riski on mahdollisimman pieni. Asianmukainen suojautuminen on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista.

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektionesteen lisäämisen jälkeen valmiste on kuitenkin pidettävä asianmukaisesti suojattuna.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden antoon mahdollisesti liittyvät säteilyvuodot tai virtsan, oksennuksen tms. välityksellä tapahtuva kontaminaatio voivat olla vaaraksi muille. Säteilysuojausta koskevia kansallisia määräyksiä on noudatettava.

Käytön jälkeen kaikki radioaktiivisen lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antoon liittyvät materiaalit, myös mahdollisesti käyttämättä jäänyt valmiste ja sen pakkaus, on puhdistettava radioaktiivisesta aineesta tai käsiteltävä radioaktiivisena jätteenä ja hävitettävä paikallisen toimivaltaisen viranomaisen antamien määräysten mukaisesti. Epäpuhtaat materiaalit on hävitettävä radioaktiivisena jätteenä asianmukaisella tavalla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare AS
PL 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.9.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.8.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.6.2023

11. DOSIMETRIA

^{99m}Tc-teknetium tuotetaan generaattorilla (⁹⁹Mo/^{99m}Tc), ja se lähettää hajotessaan gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energia on 140 keV. ^{99m}Tc-teknetiumin puoliintumisaika ⁹⁹Tc-teknetiumiksi on 6,02 tuntia. Pitkän puoliintumisaikansa (2,13 x 10⁵ vuotta) vuoksi ⁹⁹Tc-teknetiumia voidaan pitää käytännöllisesti katsoen pysyvänä.

Laskimoon annetusta ^{99m}Tc-tetrofosmiini-injektiosta eri elimiin absorboituvat säteilyannokset aikuisella keskiarvopotilaalla (70 kg) on lueteltu jäljempänä. Arvot on laskettu olettaen potilaan virtsaavan 3,5 tunnin välein.

Potilasta tulisi kehottaa virtsaamaan mahdollisimman usein säteilyn minimoimiseksi.

Valmisteen dosimetria on esitetty seuraavassa taulukossa ICRP:n julkaisun nro 128 mukaisesti (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohden (mGy/MBq)	
	Rasituksessa	Levossa
Lisämunuaiset	4,40 E-03	4,20 E-03
Luiden pinnat	6,3 E-03	5,8 E-03
Aivot	2,7 E-03	2,3 E-03
Rinnat	2,3 E-03	2,0 E-03
Sappirakon seinämä	2,7 E-02	3,6 E-02
Maha-suolikanava		
Vatsalaukun seinämä	4,6 E-03	4,5 E-03
Ohutsuolen seinämä	1,1 E-02	1,5 E-02
Koolonin seinämä	1,8 E-02	2,4 E-02
Paksusuolen yläosan seinämä	2,0 E-02	2,7 E-02
Paksusuolen alaosan seinämä	1,5 E-02	2,0 E-02
Sydämen seinämä	5,2 E-03	4,7 E-03
Munuaiset	1,0 E-02	1,3 E-02
Maksa	3,3 E-03	4,0 E-03
Keuhkot	3,2 E-03	2,8 E-03
Lihakset	3,5 E-03	3,3 E-03
Ruokatorvi	3,3 E-03	2,8 E-03
Munasarjat	7,7 E-03	8,8 E-03
Haima	5,0 E-03	4,9 E-03
Punainen luuydin	3,9 E-03	3,8 E-03
Iho	2,2 E-03	2,0 E-03
Perna	4,1 E-03	3,9 E-03
Kivekset	3,4 E-03	3,1 E-03
Kateenkorva	3,3 E-03	2,8 E-03
Kilpirauhanen	4,7 E-03	5,5 E-03
Virtsarakon seinämä	1,4 E-02	1,7 E-02
Kohtu	7,0 E-03	7,8 E-03
Muut elimet	3,8 E-03	3,8 E-03
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	6,9 E-03	8,0 E-03

^{99m}Tc-tetrofosmiini annetaan kahtena injektiona laskimoon, joko ensimmäinen levossa ja toinen rasituksessa tai ensimmäinen rasituksessa ja toinen levossa. Ensimmäisen annoksen suositeltu aktiivisuus on 250–400 MBq. Vähintään tuntia myöhemmin annettavan toisen annoksen suositeltu aktiivisuus on 600–800 MBq.

Sydänlihaksen kuvantaminen

Efektiivinen annos levossa annetun 800 MBq:n annon jälkeen 70 kg:n painoisella aikuisella on noin 6,4 mSv. Rasituksen jälkeen sama annettu aktiivisuus johtaa 5,5 mSv:n annokseen

Kun annettava aktiivisuus on 800 MBq, sydämeen absorboitunut säteilyannos on levossa 3,8 mGy ja rasiuksen jälkeen 4,2 mGy. Virtsarakon seinämään absorboitunut annos (3,5 tunnin kertymä) on 13,6 mGy levossa tai 11,2 mGy rasiuksen jälkeen.

Rintarauhasen kuvantaminen

Efektiivinen annos levossa annetun 750 MBq:n annon jälkeen 70 kg:n painoisella aikuisella on noin 6,0 mSv.

Kun annettava aktiivisuus on 750 MBq, rintaan absorboitunut säteilyannos on 1,7 mGy. Virtsarakon seinämään absorboitunut säteilyannos (3,5 tunnin kertymä) on 12,8 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Injektiopullon tulppa on desinfioitava ennen valmisteen ottamista injektiopullosta. Liuos vedetään tulpan läpi kerta-annosruiskuun, jossa on sopiva säteilysuojus ja steriili kertakäyttöinen neula, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista antolaitetta. Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

Valmistus:

Seuraavien vaiheiden yksityiskohtaiset ohjeet ovat erittäin tärkeitä. Niitä on noudatettava, jotta voidaan varmistaa valmisteen asianmukainen valmistus.

Noudata valmistuksessa aseptisiä työtapoja.

1. Aseta pullo sopivaan suoja-astiaan ja pyyhi pullon kumitulppa pakkauksen mukana tulevalla desinfioivalla pyyhkeellä.
2. Lävistä steriilillä neulalla (ilmastointineula, katso huomautus a.) pullon kumitulppa. Käytä ruiskunsuojaa ja injisoi tarvittava aktiivisuus natriumperteknetaattia (Sodium Perchnetate (^{99m}Tc) Injection, Ph. Eur.), joka on laimennettu tarpeen mukaan 0,9 % natriumkloridi-injektioliuoksella (BP) 10 ml:n steriilillä ruiskulla suojuksessa olevaan pulloon (ks. huomautukset b.–d.). Ennen kuin vedät ruiskun neulan ulos pullosta vedä ruiskuun kaasua 5 ml nesteen yläpuolelta (katso huomautus e.). Poista ilmastointineula. Ravista pulloa varmistaaksesi jauheen täydellinen liukeneminen.
3. Inkuboi huoneen lämpötilassa 15 minuuttia.
4. Samanaikaisesti mittaa kokonaisaktiivisuus, täytä oheistettu etiketitarra ja kiinnitä se pulloon.
5. Säilytä käyttökuntoon saatettu injektioliuos alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Käytä 12 tunnin kuluessa valmistuksesta. Hävitä käyttämätön materiaali ja pakkaus asianmukaisesti.

Huomautukset:

- a) Neulakokoa 19G-26G voidaan käyttää.
- b) Käytettävä natriumperteknetaatti-injektioliuos (Sodium Perchnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) saa sisältää korkeintaan 5ppm alumiinia.
- c) Lisättävän liuoksen (Sodium Perchnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.):n tilavuuden tulee olla 4-8 ml.
- d) Lisättävän liuoksen (Sodium Perchnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) radioaktiivinen konsentraatio ei saa ylittää 1,5 GBq/ml.
- e) Suurempia kuin 6 ml:n tilavuuksia valmistettaessa jäljelle jäävä tilavuus pullossa on alle 5 ml. Tällöin poistettaessa 5 ml kaasua varmistaa sen, että pullon koko ylimääräinen tilavuus on korvattu ilmalla.
- f) Valmiin injektion pH on 7.5-9.0.

Laadunvarmistus:

Radiokemiallinen puhtaus (RCP) pihapolla kyllästetyillä ohutkerroskromatografialevyillä (TLC-SA) nousevan kromatografiame netelmän avulla (menetelmä 1).

Välineet ja ajoliuos

1. GMCP-SA -levy (2 cm x 20 cm Glass Microfiber Chromatography Paper with Silicic Acid). Ei lämpöaktivoida.
2. TLC-kammio ja kansi
3. 65:35 % v/v - asetoni: dikloorimetaaniseos (valmistettu saman päivän aikana)
4. 1 ml ruisku ja 22-25G neula
5. sopiva säteilymittari

Menetelmä

1. Kaada asetoni:dikloorimetaaniseosta (65:35 % v/v) TLC-kammioon 1 cm korkeudelle, aseta kansi paikoilleen ja anna kammion kyllästyä.
2. Tee merkki GMCP-SA -liuskaan lyijykynällä 3 cm päähän alareunasta ja mustekynällä 15 cm päähän lyijykynämerkistä. Lyijykynämerkki osoittaa paikkaa, johon näyte applikoidaan ja mustekynän värin liikkeelle lähtö ilmoittaa liuotinvyöhykkeen saavuttaneen rajan, jossa ajo voidaan lopettaa.
3. Leikkauskohdat 3,75 cm ja 12 cm päähän lähtöpisteestä (Rf 0.25 ja 0.8) merkitään myös lyijykynällä.
4. Applikoi 1 ml:n ruiskulla ja neulalla (G 22–25) liuskalle lähtöpisteeseen 10 mikrolitraa valmista injektio-liuosta. Älä anna näytteen joutua kosketuksiin lyijykynämerkinnän kanssa. Älä anna täplän kuivua. Aseta liuska välittömästi TLC-kammioon ja sulje kannella. Varo, ettei liuska kosketa kammion seinämiin.

Huom.: 10 mikrolitran näyte muodostaa täplän, jonka halkaisija on noin 10 mm. Muunlaisten näytevolyyymien on todettu antavan epäluotettavia tuloksia.

5. Kun liuotin saavuttaa musteviivan, poista liuska kammioista ja anna sen kuivua.
6. Leikkaa liuska merkittyjä leikkauspisteitä pitkin kolmeen osaan ja mittaa kunkin kappaleen aktiivisuus sopivalla mittalaitteella. Varmista, että mittausgeometria on sama kaikille liuskoille välttääksesi korkeasta pulssitaajuudesta johtuvaa kuollutaikakorjausta.
7. Laske radiokemiallinen puhtaus seuraavasta kaavasta:

$$\% \text{ RCP } (^{99m}\text{Tc-tetrofosmiini}) = \frac{\text{keskimmäisen osan aktiivisuus}}{\text{kaikkien kolmen osan yhteisaktiivisuus}} \times 100$$

Huom.: Vapaa (^{99m}Tc) perteknetaatti kulkeutuu liuskan ylimpään osaan. ^{99m}Tc -tetrofosmiini kulkeutuu liuskan keskimmäiseen osaan. Pelkistynyt hydrolysoitunut ^{99m}Tc ja kaikki hydrofiiliset kompleksiset epäpuhtaudet jäävät alimman osan lähtöpisteeseen.

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

Yksinkertaistettu kromatografisen menetelmän nopeaan laadunvarmistukseen (menetelmä 2):

Välineet ja ajoliuos

- (1) Kiinteäfaasiuutto (SPE) C18 -patruuna (360 mg sorbenttia, 55 – 105 µm partikkelikoko, esim. Waters Sep-Pak[®] tai vastaava tuote)
- (2) 3 x 10 ml:n keräyspulloja ja korkit. Pulloissa on merkinnät A, B ja C
- (3) Lyijyastioita
- (4) 0,9-prosenttista natriumkloridia
- (5) Etanolia
- (6) Annoskalibraattori.

Menetelmä

Huom.: Kaikki lisäysvaiheet (näyte ja liuottimet) on tehtävä hitaalla virtausnopeudella (eli liikkuva faasi applikoidaan pisara kerrallaan). Jos virtaus on liian nopea, ainesosat eivät ehkä reagoi riittävästi kiinteään faasiin kanssa, jolloin radiokemiallisesta puhtaudesta saatava tulos on epätarkka.

1. Aseta patruuna puristinpidikkeeseen oikein päin (lyhyt pää ylöspäin) ja sopivan lyijysuojuksen taakse.
2. Aseta keräyspullo A patruunan alle keräysastiaksi.
3. Esikäsittele kiinteä faasi huuhtelemalla se 2 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridia ja kerää eluaatti keräyspulloon A.
4. Lisää patruunan päälle varovaisesti 25–50 mikrolitraa valmistetta.
5. Eluoi patruuna 2 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridia ja kerää eluaatti keräyspulloon A.
6. Sulje keräyspullo A korkilla ja pane pullo suoja-astiaan. Sulje astia ja säilytä mittausta varten.
7. Aseta keräyspullo B patruunan alle keräysastiaksi.
8. Eluoi patruuna 5 ml:lla etanolia ja kerää eluaatti keräyspulloon B.
9. Sulje keräyspullo B korkilla ja pane pullo suoja-astiaan. Sulje astia ja säilytä mittausta varten.
10. Poista SPE-patruuna pinseteillä ja pane se keräyspulloon C. Pane keräyspullo suoja-astiaan. Sulje astia ja säilytä mittausta varten.
11. Mittaa erikseen keräyspullojen A–C aktiivisuudet annoskalibraattorilla. Käytetyissä testiolosuhteissa:
 - Vapaa $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ (perteknetaatti) eluoidaan patruunasta 2 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridia (keräyspullo A)
 - ^{99m}Tc -tetrofosmiini pidättyy kiinteään faasiin ja eluoidaan 5 ml:lla etanolia (keräyspullo B)
 - Pelkistynyt hydrolysoitunut ^{99m}Tc (RHT) ja hydrofiiliset epäpuhtaudet jäävät patruunaan (keräyspullo C)
12. Laske ^{99m}Tc -tetrofosmiinin prosentuaalinen osuus (%) seuraavasti:
$$\% \text{ RCP } (^{99m}\text{Tc}\text{-tetrofosmiini}) = \frac{\text{Keräyspullon B aktiivisuus}}{\text{Keräyspullojen A + B + C aktiivisuuksien summa}} \times 100$$
13. Älä käytä valmistetta, jos radiokemiallinen puhtaus on alle 90 %.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myoview 230 mikrogram beredningssats för radioaktiva läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 230 mikrogram tetrofosmin.

Hjälpämne med känd effekt:

Den rekonstituerade injektionen innehåller 15–29 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

Myoview rekonstitueras med natriumperteknetat (^{99m}Tc) injektionsvätska (ingår inte i beredningssatsen) för beredning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin injektionsvätska.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter rekonstituering med natriumperteknetat (^{99m}Tc) injektionsvätska är produkten avsedd för vuxna enligt följande:

Hjärtscintigrafi

Myoview är ett myokardiellt perfusionsmedel indicerat för diagnostik och differentialdiagnostik av myokardischemi och myokardinfarkt.

Hos patienter som undersöks med perfusionsscintigrafi, kan EKG-gated SPECT användas för bedömning av vänster hjärtkammarfunktion (vänster kammarens ejektionsfraktion och väggrörelse).

Bröstscintigrafi

Myoview är indicerat som komplement till den initiala bedömningen (t ex palpation, mammografi eller andra bildmodaliteter och/eller cytologi) vid malignitetskaraktärisering av misstänkt bröstlesion, när alla övriga rekommenderade tester varit inkonklusiva.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrik population

Myoview rekommenderas inte för användning hos barn eller ungdomar, då data inte föreligger för dessa åldersgrupper.

Vuxna

Hjärtscintigrafi

Patienterna ska instrueras att fasta över natten eller att endast äta en lätt frukost på undersökningens morgon.

För diagnosticering och lokalisering av myocardiemi (med planar eller SPECT-teknik) och för bedömning av vänster kammars funktion med EKG-gated SPECT kan aktiviteter vid den övre gränsen av variationsintervaller vara nödvändiga. Den vanliga proceduren innefattar två intravenösa injektioner av ^{99m}Tc -tetrofosmin av vilka den ena ges efter maximal belastning och den andra i vila. Ordningen på de två injektionerna kan vara antingen vila först och belastning sedan eller tvärtom.

När injektionerna i vila och efter belastning ges samma dag ska den tillförda aktiviteten av den andra dosen resultera i en myokardisk registrering som är minst tre gånger högre än vad som mätts upp efter restaktiviteten från den första dosen. Det rekommenderade aktivitetsområdet för den första dosen är 250-400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen, som ges minst 1 timme senare, är 600-800 MBq. Vid undersökningar med EKG-gated SPECT kan aktiviteter vid den övre gränsen av detta område vara nödvändiga.

När injektioner i vila och efter belastning ges olika dagar rekommenderas ett aktivitetsområde på 400-600 MBq för varje dos av ^{99m}Tc -tetrofosmin. Vid undersökning av kraftiga individer (t ex personer med bukfetma eller kvinnor med stora bröst) och vid EKG-gated SPECT kan aktiviteter vid den övre gränsen av detta område vara nödvändiga.

Den totalt tillförda aktiviteten vid myokardundersökningar efter belastning och i vila ska begränsas till 1 200 MBq, oavsett om undersökningarna görs på en eller två dagar.

Data från kliniska studier visar att en minimiaktivitet av 550 MBq är tillräcklig vid EKG-gated SPECT. Den tillförda aktiviteten vid myokardundersökningar med EKG-gated SPECT ska följa riktlinjerna ovan.

Som hjälpmedel vid diagnosticering och lokalisering av myokardinfarkt är en injektion av ^{99m}Tc -tetrofosmin (250-400 MBq) i vila tillräcklig.

Planar eller företrädesvis SPECT-bildtagning ska inte påbörjas tidigare än 15 minuter efter injektion. Inga signifikanta förändringar i myokardkoncentration eller redistribution av ^{99m}Tc -tetrofosmin har påvisats, varför bildtagning kan ske upp till 4 timmar efter injektion. Planar bildtagning bör innefatta ett antal standardprojektioner (anterior, LAO 40°–45°, LAO 65°–70° och/eller lateralt vänster).

Bröstscintigrafi

Den rekommenderade metoden för diagnos och lokalisering av misstänkt bröstcancer innefattar en intravenös dos av ^{99m}Tc -tetrofosmin på 500-750 MBq. Injektionen ska helst ges i en fotven eller på annan lämplig plats, men inte i armen på samma sida som den misstänkta brösttumören. Patienten behöver inte fasta före injektionen.

Bröstscintigrafi påbörjas optimalt 5–10 minuter efter injektionen med patienten liggande på mage med bröstet fritt hängande. En specialbänk utformad för nuklearmedicinsk bröstscintigrafi rekommenderas. En lateral bild av det bröst där man misstänker cancer ska tas med kameran så nära bröstet som är praktiskt möjligt.

Patienten ska därefter placeras så att en lateral bild av det hängande kontralaterala bröstet kan erhållas. En främre bild med patienten i ryggläge ska sedan tas med patientens arm bakom huvudet.

Administreringssätt

Det här läkemedlet ska rekonstitueras innan administrering till patient. För instruktioner om rekonstituering av läkemedlet innan användning, se avsnitt 12.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Ska inte ges under graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4. Varningar och försiktighet

Överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighet inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner måste alltid beaktas. Livsuppehållande hjälpmedel ska finnas tillgängliga för omedelbar användning.

Pediatrik population

Pediatrik population, se avsnitt 4.2.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning vägas mot den förväntade kliniska nyttan. Tillförd aktivitet bör i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå avsett diagnostiskt resultat.

Nedsatt njur- och leverfunktion

För dessa patienter krävs en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet, eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Förberedelse av patienten

Bröstlesjoner mindre än 1 cm i diameter kan inte alltid detekteras med scintimammografi då Myoviews sensitivitet för att upptäcka dessa lesioner är 36 % (n = 5/14, 95 % CI 13–65 %) i förhållande till histologisk diagnos. Ett negativt undersökningsresultat utesluter inte bröstcancer, speciellt vid en så liten lesion.

Tillförlitlighet vid identifiering av axillära lesioner har inte bevisats, följaktligen är inte scintimammografi indicerad för stadiindelning av bröstcancer.

Vid myocardscintigrafier under belastning ska hänsyn tas till kontraindikationer som har samband med orsaken till belastningen.

Patienten ska vara väl hydrerad innan undersökningen och uppmanas att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

För försiktighet gällande miljöfara se avsnitt 6.6.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller 15–29 mg natrium per rekonstituerad flaska, vilket motsvarar 0,7–1,4 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget, 2 gram natrium för en vuxen.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier har utförts om Myoviews interaktion med andra läkemedel, men inga interaktioner har rapporterats i kliniska studier där Myoview har givits till patienter som samtidigt fått annan medicinering. Läkemedel som påverkar myokardfunktionen och/eller blodflödet, t ex betablockerare, kalciumantagonister eller nitrater, kan ge upphov till falskt negativa resultat vid diagnos av kranskärlsjukdom. Pågående medicinering bör därför alltid tas i beaktande vid tolkning av scintigrafiresultaten.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Vid administrering av radiofarmaka till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att utreda om hon är gravid. En kvinna med utebliven menstruation ska anses vara gravid tills motsatsen har bevisats. Om det föreligger oklarheter kring eventuell graviditet (om kvinnan har haft utebliven menstruation, om menstruationen är väldigt oregelbunden etc.) ska alternativa metoder som inte använder joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas.

Graviditet

Myoview är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Vid radionuklid-undersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för strålningsdoser. Administrering i doser på 250 MBq i arbete följt av 750 MBq i vila resulterar i en absorberad dos på 8,1 mGy i uterus. En stråldos över den årliga bakgrundsstrålningen (0,5 mGy) kan betraktas som en potentiell risk för fostret.

Amning

Innan radiofarmaka administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att avvakta med undersökningen tills modern har upphört med amningen övervägas. Man behöver även utvärdera om den lämpligaste radionukliden har valts med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Små mängder ^{99m}Tc-tetrofosmin passerar över i bröstmjolk (< 1 % av moderns dos). Om administreringen anses vara nödvändig, bör amningen avbrytas under 3–6 timmar och den utsöndrade mjölken kastas.

Fertilitet

Reproduktionstoxiska studier på djur har inte utförts med detta läkemedel.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om Myoviews effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De nedan listade frekvenserna baseras på intern klinisk dokumentation som omfattar cirka 3 000 patienter.

Biverkningarna listas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar efter injektion av ^{99m}Tc-tetrofosmin är mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Följande biverkningar har observerats med Myoview:

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaktoida eller anafylaktiska reaktioner samt anafylaktisk eller anafylaktoid chock

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: metallsmak

Sällsynta: rubbning av luktsinnet

Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel

Ögon

Sällsynta: onormal syn

Hjärtat

Ingen känd frekvens: takykardi, bröstsmärta

Blodkärl

Mindre vanliga: rodnad och värmekänsla

Ingen känd frekvens: hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Ingen känd frekvens: dyspné, bronkospasm, trångghetskänsla i svalget, hosta

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: kräkningar

Sällsynta: buksmärta, illamående, brännande känsla i munnen

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: utslag

Ingen känd frekvens: urtikaria, klåda, erytem, angioödem

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: värmekänsla

Ingen känd frekvens: lokal svullnad, ansiktsödem, feber

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Ökat antal vita blodkroppar

Vissa reaktioner var fördröjda med flera timmar efter administrering av ^{99m}Tc -tetrofosmin. Enstaka fall av allvarliga reaktioner har rapporterats, däribland anafylaktisk reaktion ($< 1/100\ 000$) och svår allergisk reaktion (en rapport).

Då den administrerade substansmängden är mycket liten utgör strålningen den största risken. Exponering för joniserande strålning kan ha samband med uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga defekter.

Eftersom den effektiva dosen är 8,5 mSv vid maximal rekommenderad aktivitet om 1 200 MBq, är sannolikheten liten för att dessa biverkningar ska inträffa.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Vid överdosering av radioaktivitet uppmanas patienten att urinera och tömma tarmen så ofta som möjligt för att minimera stråldosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiskt radioaktivt läkemedel, kardiovaskulära systemet, teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin, ATC-kod: V09G A02.

Farmakologiska effekter förväntas inte förekomma med rekommenderade doser. Studier på djur har visat att upptag av ^{99m}Tc-tetrofosmin i myokardiet är linjärt relaterat till koronart blodflöde, vilket bekräftar komplexets diagnostiska effektivitet vid myokardperfusionsstudier.

Baserat på klinisk erfarenhet med EKG-gated myokardisk perfusionsscintigrafi kan denna metod användas för att registrera ändringar (eller stabilitet) i vänsterkammarmfunktionen. Tillförlitligheten för sådan serieregistrering förväntas vara lika bra som hos andra rutinmässigt använda mättekniker (t ex EKG-gated blodpoolsintigrafi).

Begränsande data från djur visar upptag av ^{99m}Tc-tetrofosmin i brösttumörceller.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Upptag i organ

Upptag i myokardiet sker snabbt och når ett maximum av ca 1,2 % av den injicerade dosen med tillräcklig retention för att tillåta scintigrafi av myokardiet med planar- eller SPECT-teknik från 15 minuter upp till 4 timmar efter administrering.

Eliminering

^{99m}Tc-tetrofosmin elimineras snabbt från blodet efter intravenös injektion; mindre än 5 % av den tillförda aktiviteten finns kvar i blodet 10 minuter efter injektionen. Reducering av aktivitet från lunga och lever är snabb, och dess överföring i skelettmuskulatur blir snabbare vid ansträngning. Ungefär 66 % av injicerad aktivitet utsöndras inom 48 timmar efter injektionen, med ca 40 % utsöndrat i urinen och 26 % i feces.

Halveringstid

Natriumperteknetat (^{99m}Tc) injektionsvätska (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) produceras av en (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-generator. Teknetium (^{99m}Tc) sönderfaller genom emission av gammastrålning (energi 141 keV) och med en halveringstid på 6,02 timmar.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte karakteriserats.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid studier av akut toxicitet med doser av Myoview som var ca 1 050 gånger högre än den maximala enkeldosen till människa förekom ingen mortalitet eller signifikanta tecken på toxicitet hos råtta eller kanin. Vid studier med upprepade dosering observerades vissa tecken på toxicitet hos kanin, men endast i de fall där studier gjordes med kumulativa doser överskridande 10 000 gånger den maximala

enkeldosen till människa. Vid studier med dessa doser hos råttor kunde inget signifikant tecken på toxicitet ses. Reproduktionstoxiska studier har inte utförts. Tetrofosmin visade inga tecken på mutagen potential vid *in vitro* eller *in vivo* studier av mutagenicitet. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Stannokloridihydrat
Dinatriumsulfosalicylat
Natrium-D-glukonat
Natriumvätekarbonat

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 12.

6.3. Hållbarhet

Pulver till injektionsvätska är hållbar i 52 veckor.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den färdigberedda injektionsvätskan har visats i 12 timmar vid 2 °C–25 °C.

Den rekonstruerade produkten förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för det rekonstruerade läkemedlet: se avsnitt 6.3. Förvaras i enlighet med nationella regler för radioaktivt material.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Klar 10 ml injektionsflaska av glas, klorobutylgummipropp, förseglad med avrivbar hätta.
Förpackningsstorlekar: 2 eller 5 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Den rekonstruerade produkten är en klar, färglös lösning.

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av regler och/eller tillstånd utfärdade av lokala behöriga myndigheter.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålsäkerhetskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Flaskans innehåll är endast avsett för beredning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmininjektion och ska inte administreras direkt till patient utan att först ha beretts.

För instruktioner om rekonstruering av läkemedlet innan administrering, se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan skadas vid förberedelserna av detta preparat ska produkten inte användas. Administrering ska ske så att risken för kontaminering av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användarna, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Förpackningens innehåll innan rekonstituering är inte radioaktivt. Efter tillsats av natriumperteknetat (^{99m}Tc) ska lämplig avskärmning av den färdigberedda produkten tillämpas och upprätthållas.

Administrering av radiofarmaka medför risk för andra personer att utsättas för extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar etc. Strålskyddsåtgärder ska därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Efter användning ska allt material som har använts vid beredning och administrering av radiofarmaka, inklusive oanvänd produkt och dess förpackning, rengöras av radioaktivt material eller hanteras som radioaktivt avfall och kasseras enligt gällande föreskrifter. Kontaminerat material kasseras som radioaktivt avfall enligt föreskrivna rutiner.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GE Healthcare AS
PL 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23.9.2002
Datum för förnyat godkännande: 2.8.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.6.2023

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

^{99m}Tc -teknetium produceras av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator och sönderfaller under avgivande av gammastrålning med en medelenergi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till ^{99m}Tc -teknetium vilken, med tanke på dess långa halveringstid om $2,13 \times 10^5$ år, kan anses vara kvasistabil.

Den beräknade absorberade stråldosen hos en vuxen normalviktig patient (70 kg) efter en intravenös injektion av ^{99m}Tc -tetrofosmin redovisas nedan. De angivna värdena baserar sig på en tömning av urinblåsan med 3,5 timmars intervall.

Patienten ska uppmanas att urinera frekvent efter dosintaget för att minimera exponering för strålning.

Nedanstående tabell visar dos enligt ICRP 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitet (mGy/MBq)	
	Belastning	Vila
Binjurar	4,4 E-03	4,2 E-03
Benytter	6,3 E-03	5,8 E-03
Hjärna	2,7 E-03	2,3 E-03
Bröst	2,3 E-03	2,0 E-03
Gallblåsevägg	2,7 E-02	3,6 E-02
Mag-tarmkanalen		
Bukväggen	4,6 E-03	4,5 E-03
Tunntarmsväggen	1,1 E-02	1,5 E-02
Kolonväggen	1,8 E-02	2,4 E-02
Övre tjocktarmsvägg	2,0 E-02	2,7 E-02
Nedre tjocktarmsvägg	1,5 E-02	2,0 E-02
Hjärtvägg	5,2 E-03	4,7 E-03
Njurar	1,0 E-02	1,3 E-02
Lever	3,3 E-03	4,0 E-03
Lungor	3,2 E-03	2,8 E-03
Muskler	3,5 E-03	3,3 E-03
Matstrupe	3,3 E-03	2,8 E-03
Äggstockar	7,7 E-03	8,8 E-03
Bukspottkörtel	5,0 E-03	4,9 E-03
Röd benmärg	3,9 E-03	3,8 E-03
Hud	2,2 E-03	2,0 E-03
Mjälte	4,1 E-03	3,9 E-03
Testiklar	3,4 E-03	3,1 E-03
Tymus	3,3 E-03	2,8 E-03
Sköldkörtel	4,7 E-03	5,5 E-03
Urinblåsevägg	1,4 E-02	1,7 E-02
Livmoder	7,0 E-03	7,8 E-03
Övriga organ	3,8 E-03	3,8 E-03
Effektiv dos (mSv/MBq)	6,9 E-03	8,0 E-03

^{99m}Tc-tetrofosmin administreras som två intravenösa injektioner antingen i vila först och under belastning sedan eller tvärtom. Det rekommenderade aktivitetsområdet för den första dosen är 250–400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen som ges minst en timme senare är 600–800 MBq.

Hjärtscintigrafi

Den effektiva dosen som uppnås efter injektion av 800 MBq till en vuxen som väger 70 kilo i vila är ungefär 6,4 mSv. Efter belastning, ger samma injicerade aktivitet en dos på 5,5 mSv.

Vid en administrerad aktivitet på 800 MBq är den absorberade stråldosen i vila i hjärtat 3,8 mGy och efter belastning 4,2 mGy. Den absorberade stråldosen i urinblåsans vägg (tömning efter 3,5 tim) är 13,6 mGy i vila eller 11,2 mGy efter belastning.

Bröstscintigrafi

Den effektiva dosen som uppnås efter injektion av 750 MBq till en vuxen som väger 70 kilo i vila är ungefär 6,0 mSv.

Vid en administrerad aktivitet på 750 MBq är den absorberade stråldosen i bröstet 1,7 mGy. Den absorberade stråldosen i urinblåsans vägg (tömning efter 3,5 tim) är 12,8 mGy.

12. INSTRUKTIONER FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Uppdragning i sprutan ska ske under aseptiska förhållanden. Innan produkten tas ur injektionsflaskan måste proppen desinficeras. Lösningen ska dras upp genom proppen med en steril engångsnål och steril engångsspruta som ska vara placerad i lämpligt strålskydd eller ett validerat automatiskt beredningssystem. Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

Beredning:

De följande detaljerade stegen är kritiska och ska följas för att säkerställa korrekt beredning av produkten.

Använd aseptisk teknik genomgående.

1. Placera flaskan i en lämplig skyddsbehållare och desinficera gummiproppen med medföljande svabb.
2. För in en steril kanyl (ventilationskanyl, se not a.) genom gummiproppen. Använd strålskyddad, steril 10 ml spruta och injicera erforderlig aktivitet av natriumperteknetat (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection, Ph. Eur.) injektionsvätska (utspädd med lämplig mängd 0,9 % natriumklorid injektionsvätska) in i den skyddade flaskan (se not b–d). Före avlägsnandet av sprutan från flaskan dras 5 ml av den gas som finns ovanför lösningen upp (se not e). Avlägsna ventilationskanylen. Skaka flaskan för att pulvret ska lösas helt.
3. Inkubera i rumstemperatur i 15 minuter.
4. Under tiden mäts den totala aktiviteten. Fyll i den medföljande användaretiketten och fäst den på flaskan.
5. Förvara den färdigberedda injektionsvätskan vid högst 25 °C och använd inom 12 timmar efter beredningen. Får ej frysas. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Noter:

- a) Använd en kanyl av grovlek 19 G–26 G.
- b) Aluminiumhalten i natriumperteknetat injektionsvätskan (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) som används för tillredning får inte överstiga 5 ppm.
- c) Volymen av injektionsvätskan (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) som tillförs flaskan ska vara 4–8 ml.
- d) Den radioaktiva koncentrationen av injektionsvätskan (Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Injection Ph. Eur.) som tillförs flaskan får inte överstiga 1,5 GBq/ml.
- e) För beredning av volymer större än 6 ml, är den återstående volymen i flaskan över lösningen mindre än de 5 ml luft som ska tillföras. I dessa fall dras 5 ml av den gas som finns ovanför lösningen upp och ersätts med luft.
- f) Den färdigberedda injektionslösningens pH är 7,5–9,0.

Kvalitetskontroll:

Radiokemisk renhet (RCP) genom stigande kromatografi på TLC-SA (metod 1).

Utrustning och eluent

1. GMCP-SA remsa (2 cm x 20 cm Glass Microfiber Chromatography Paper with Silicic Acid). Värmeaktiveras ej.
2. TLC-tank och lock
3. 65:35 % v/v aceton/diklormetanblandning (blandas under samma dag)
4. 1 ml spruta och en kanyl av grovlek 22–25 G
5. lämpligt instrument för mätning av aktivitet

Metod

1. Håll aceton/diklormetanblandningen (65:35 % v/v) i TLC-tanken till ett djup av 1 cm och låt lösningsångorna komma i jämvikt under lock.
2. Markera startlinjens läge med en blyertspenna på GMCP-SA remsas ena långsida 3 cm från dess nedre kant och rita sedan en linje med en bläckpenna 15 cm från blyertsmarkeringen. Blyertslinjen indikerar stället där provet ska appliceras och färgens vandring från bläcklinjen indikerar läget för lösningsmedelsfronten där den uppåtgående elueringen ska avbrytas.
3. Klippställen vid 3,75 cm och 12 cm ovanför startlinjen (R_f 0,25 respektive 0,8) markeras också med en blyertspenna.
4. Applicera 10 mikroliter av den färdigberedda injektionsvätskan vid startlinjen med hjälp av en 1 ml spruta och kanyl (G 22–25). Fläcken ska inte appliceras så att den berör startlinjen. Låt inte fläcken torka. Placera omedelbart remsan i kromatografitanken och sätt på locket. Se till att remsan inte klibbar fast vid kärlets vägg.

Observera: 10 mikroliter av provet ger en fläck med en diameter på cirka 10 mm. Olika provvolymen har visats ge icke tillförlitliga värden för radiokemisk renhet.

5. När lösningen når bläcklinjen, tag ut remsan ur kärlet och låt torka.
6. Klipp remsan i tre delar vid markeringarna och mät aktiviteten från varje del med hjälp av lämplig mätutrustning. Försök att se till att mätgeometrin för varje del är lika och minimera förluster på grund av instrumentets dödtid.
7. Beräkna den radiokemiska renheten enligt följande:

$$\% \text{ RCP } (^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}) = \frac{\text{aktiviteten av mittdelen}}{\text{totala aktiviteten av samtliga tre delar}} \times 100$$

Observera: Fritt (^{99m}Tc) perteknetat vandrar med elueringens vätskans front. ^{99m}Tc -tetrofosmin vandrar till den mittersta delen av remsan. Reducerat hydrolyserat ^{99m}Tc och eventuella hydrofila föreningskomplex stannar kvar vid utgångsläget på den nedersta delen av remsan.

Använd inte materialet om den radiokemiska renheten understiger 90 %.

Förenklad kromatografi för snabb kvalitetskontroll (metod 2):

Utrustning och eluent

- (1) C18-kolonn med fast fas extraktion (SPE) (360 mg adsorberande material, 55–105 μm partikelstorlek t ex Vatten Sep-Pak® eller motsvarande)
- (2) 3 x 10 ml uppsamlingsflaskor och lock. Flaskor märkt A, B och C
- (3) Blykärl
- (4) 0,9 % natriumklorid
- (5) Etanol
- (6) Doskalibrator

Metod

Obs! Alla laddningssteg (prov och lösningsmedel) måste utföras med långsam flöde hastighet (dvs droppvis applikation av mobilfasen). Om flödet är för högt kan komponenterna inte interagera tillräckligt med den stationära fasen vilket kommer att ge ett felaktigt resultat för radiokemisk renhet.

1. Placera kolonnen i rätt position (kort ände uppåt) i ett klämstativ och placera detta bakom lämpligt blyskydd.

2. Placera uppsamlingsflaskan med etiketten A under kolonnen som ett uppsamlingskärl.
3. Förbered den stationära fasen genom att spola med 2 ml 0,9% natriumklorid och samla upp vätskan i uppsamlingsflaskan A.
4. Ladda försiktigt 25–50 µL av den färdigberedda injektionsvätskan på kolonnen.
5. Eluera kolonnen med 2 ml 0,9 % natriumklorid, samla upp eluatet i flaska A.
6. Försegla flaska A med ett lock och placera i ett blykärl, behåll för mätning.
7. Placera uppsamlingsflaskan B under kolonnen som ett uppsamlingskärl.
8. Eluera kolonnen med 5 ml etanol och samla upp eluatet i flaska B.
9. Förslut flaska B och placera i ett blykärl, behåll för mätning.
10. Ta bort SPE-kolonnen med pincett och placera denna i uppsamlingsflaskan C som placeras i ett blykärl. Förslut och behåll för mätning.
11. Mät aktiviteten hos vart och ett av flaskorna märkta A till C med en doskalibrator. Under de testbetingelser som användes:
 - Fritt $^{99m}\text{Tc O}_4$ (pereteknetat) elueras från kolonnen med 2 ml 0,9 % natriumklorid (uppsamlingsflaska A)
 - ^{99m}Tc - tetrofosmin stannar kvar i den stationära fasen och elueras med 5 ml etanol (uppsamlingsflaska B)
 - Reducerad och hydrolyserad ^{99m}Tc (RHT) och hydrofila föreningar stannar i kolonnen (uppsamlingsflaska C)
12. Beräkna % ^{99m}Tc -tetrofosmin enligt följande:

$$\% \text{ RCP } (^{99m}\text{Tc}\text{-tetrofosmin}) = \frac{\text{Aktiviteten i uppsamlingsflaska B}}{\text{Totala aktiviteten i uppsamlingsflaskorna A + B + C}} \times 100$$

13. Använd inte injektionsvätskan om den radiokemiska renheten är mindre än 90 %.