

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ANGIOCIS

Valmisteyhdistelmä tinapyrofosfaattia varten punaisten verisolujen in vivo (^{99m}Tc) teknetiumilla merkistämistä varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumpyrofosfaattidekahydraattia: 20,12 mg / pullo

Radioisotooppi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Tuote ei sisällä antimikrobista säilytysainetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Injektiokuiva-aine moniannospulloissa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Punaisten verisolujen merkintään in vivo tai in vivo/in vitro veripooliskintigrafiassa. Tärkeimpiä indikaatioita ovat:

- angiokardioskintigrafiassa:

kammioiden ejektiofraktioiden määrittämiseen
sydänseinämien liikkumisen määrittämiseen yleisesti ja paikallisesti
myokardiaalifaasin kuvaamiseen.

- elimen perfuusion ja vaskulaariepänormalisuuksien kuvaamiseen
- piilevien gastrointestinaaliverenvuotojen tutkimiseen ja paikallistamiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Ruiske annetaan laskimonsisäisesti.

Punaisten verisolujen (RBC) merkintämenetelmät

Kylmäkuivattu tinapyrofosfaatti (ei radioaktiivisia aineita) liuotetaan aluksi isotoniseen natriumkloridiliuokseen injektiooliuokseksi.

- In vivo -menetelmissä

Potilas saa ruiskeena tinapyrofosfaatti-kompleksiliuosta ja peräkkäisruiskeena (^{99m}Tc)-perteknetaattia 30 minuutin kuluttua.

Annostus

Veripooliskintigrafia

Radioaktiivittoman tinan ihannemäärä annettaessa sitä punasoluihin in vivo on 0,05 - 1,25 µg/mL potilaan kokonaisverimäärästä (lähes 5000 mL 70 kg painoisissa potilaissa).

Natrium (^{99m}Tc) perteknetaatti on annettava ruiskeena (in vivo) 30 minuutin kuluessa. Merkintäaineesta yksittäisessä in vivo-ruiskeessa saatu säteily määrä on keskimäärin 890 MBq (740-925 MBq).

Potilaan veritilavuus on laskettava pituuteen ja painoon perustuvista vakiotaulukoista. Laskimonsisäisenä ruiskeena annettavan liuoksen tilavuus voidaan laskea seuraavasta kaavasta:

$$\frac{\text{Potilaan veren tilavuus (mL)}}{5400 \text{ mL}} \times 1,5$$

Kuvaus voidaan aloittaa välittömästi potilaan saatua merkkiaineruiskeensa.

Lasten annokset

Lapsille annettava annos on laskettava aikuisille suositettujen annosten alueelta ja mukailtava painon tai kehon pinta-alan perusteella.

EANM:n pediatriinen ryhmä suosittelee lapsille annettavan annoksen laskemista painon perusteella seuraavasta taulukosta:

Aikuisten annoksen jae

3 kg	=	0,10	22 kg	=	0,50	42 kg	=	0,78
4 kg	=	0,14	24 kg	=	0,53	44 kg	=	0,80
6 kg	=	0,19	26 kg	=	0,56	46 kg	=	0,82
8 kg	=	0,23	28 kg	=	0,58	48 kg	=	0,85
10 kg	=	0,27	30 kg	=	0,62	50 kg	=	0,88
12 kg	=	0,32	32 kg	=	0,65	52-54 kg	=	0,90
14 kg	=	0,36	34 kg	=	0,68	56-58 kg	=	0,92
16 kg	=	0,40	36 kg	=	0,71	60-62 kg	=	0,96
18 kg	=	0,44	38 kg	=	0,73	64-66 kg	=	0,98
20 kg	=	0,46	40 kg	=	0,76	68 kg	=	0,99

Erittäin nuorille lapsille (alle 1 vuoden) annettavan vähimmäisannoksen on oltava 80 MBq laadultaan riittävän selvien kuvien saamiseksi.

Koska tinan suolat säilyvät punaisissa verisoluiissa kauan, menettelyä ei suositeta uusittavaksi kuin vasta aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On suositeltavaa, että punaisten verisolujen (^{99m}Tc)-merkitseminen in vivo tehdään ennenkuin potilaalle annetaan jodipitoista varjoainetta. Muussa tapauksessa merkitsemisteho voi vaarantua.

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat käyttää vain koulutetut henkilöt, joilla on viranomaisten lupa radionuklidien käyttöön ja käsittelyyn.

Tätä radioaktiivista lääkettä saa vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutettu henkilöstö asianmukaisissa kliinisissä tiloissa. Sen vastaanotosta, säilytyksestä, käytöstä, siirrosta ja hävittämisestä on määräykset paikallisten viranomaisten määräyksissä ja/tai asianomaisissa luvissa.

Radioaktiivisten lääkeaineiden valmistelussa on noudatettava sekä säteilyturvallisuusmääräyksiä että farmaseuttisia laatuvaatimuksia. Aseptisyyttä koskevissa varotoimissa on noudatettava radioaktiivisten lääkeaineiden valmistamisen huolellisuuteen liittyviä ohjeita.

Menettelyn tutkimusarvo, sen tarpeellisuus ja mahdolliset vaarat on arvioitava erityisen huolellisesti sylivauvojen ja lapsipotilaiden suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Punaverisolumäärän vähenemisestä on ilmoituksia hepariinin, liian tinan, alumiinin, pratsosiinin, metyyliidopamiinin, hydralatsiinin, digitalisyhdisteiden, kvinidiinin, β -adrenergisten salpaajien (esim. propanololin), kalsiumsalpaajien (esim. verapamiilin, nifedipinin), nitraattien (esim. nitroglyseriinin), antrasykliiniantibioottien, jodipitoisten varjoaineiden ja Teflon-katetrin (Sn^{++} voi reagoida katetriin) käytön yhteydessä.

4.6 Raskaus ja imetys

Aiotaessa antaa radioaktiivisia lääketuotteita hedelmöitymiskykyisille naisille on yritettävä selvittää aina, onko potilas raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epävarmoissa tilanteissa on tärkeää pitää säteilytaso vain sen suuruisena kuin haluttujen kliinisten tietojen saamiseen välttämättä tarvitaan. On pyrittävä myös harkitsemaan muita teknisiä vaihtoehtoja, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Käytettäessä radionuklidimenetelmiä raskaana oleviin naisiin säteily kohdistuu sikiöönkin. Raskaustilan aikana potilaalle saa suorittaa vain pakollisia tutkimuksia, kun odotettavissa olevat edut ovat suuremmat kuin äidille ja sikiölle koitava vaara. Potilaan saadessa 925 MBq annoksen kohtuun imeytyvän annoksen suuruus on 4,3 mGy. Yli 0,5 mGy:n annosten voidaan katsoa voivan vaarantaa sikiön terveyden.

Ennenkuin imettäville äideille annetaan radioaktiivista lääketuotetta on pyrittävä harkitsemaan, voidaanko tutkimusta siirtää imetyksen loppumiseen asti. Lisäksi on harkittava, onko käytettävä radioaktiivinen valmiste paras ratkaisu ottaen huomioon, että aine erittyy myös rintamaitoon. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imettäminen on keskeytettävä ja maitoannokset lypsettävä. Imettäminen voidaan aloittaa uudelleen noin 12 tunnin kuluttua ruiskeen antamisesta tai maidon säteilytason laskettua niin, että lapsen saama säteilyannos on korkeintaan 1 mSv.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Altistuksen ionisoivalle säteilylle on perustuttava aina kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleviin etuihin. Annettava annos on pidettävä vain niin pienenä kuin halutun diagnoosin tai hoitotuloksen saavuttamiseen välttämättä tarvitaan.

Altistus ionisoivalle säteilylle liittyy syövänhoitoon ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vikoja. Nykyisten tutkimusten mukaan näitä haittavaikutuksia ilmenee diagnooseissa käytetyistä alhaisista säteilyannoksista johtuen erittäin harvoin.

Useimmissa radioaktiivisia valmisteita käyttävissä diagnooseissa annettava säteilyannos (E) on korkeintaan 20 mSv. Suuremmat annokset voivat olla oikeutettuja tietyissä kliinisissä olosuhteissa.

Ilmoituksia haittavaikutuksista on saatu sekä merkisemättömien että teknetium-99m-kompleksiyhdisteiden laskimonsisäisestä käytöstä yksittäisissä tapauksissa (1-5 tapausta 100.000 käyttökerrasta). Seuraavista vaikutuksista on ilmoituksia: punoitus, päänsärky, verisuonten laajeneminen, pahoinvointi, käsivarsien turvotus, pistoskohdan punoitus ja kutina, hikoilu ja korvien suhina, nokkosihottuma, yleiskutku, sydämen epätahti, kasvojen turvotus ja kooma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Radionuklidien yliannostustapauksissa voidaan asialle tehdä erittäin vähän, sillä aineen poistuminen kehosta riippuu normaalista hemolysistä.

(^{99m}Tc)-perteknetaatin yliannostuksissa suositetaan virtsaamista usein ja joudutettua diureesia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet,
ATC-koodi: V09GA06

Tinapyrofosfaatilla, natrium (^{99m}Tc) perteknetaatilla tai tinapyrofosfaatti (^{99m}Tc):llä kuten myöskään merkityillä punaverisoluilla ei vaikuta olevan farmakodynaamisia vaikutuksia diagnostisiin tarkoituksiin käytetyillä annossuuruuksilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Tinan suolojen antaminen laskimonsisäisenä ruiskeena aiheuttaa punasolujen "latautumisen tinalla". Potilaan saadessa tämän perään natrium (^{99m}Tc) perteknetaattiruiskeen se aiheuttaa natrium (^{99m}Tc) perteknetaatin kerääntymisen suonipunkokseen ja punaisiin verisoluihin ja aineen sitoutumisen niihin. Annettaessa potilaalle laskimonsisäisenä ruiskeena 10-20 μg tinaioneja (tinan pyrofosfaattina) painonsa kiloa kohti ja 30 minuutin kuluttua ruiskeena 370-740 MBq perteknetaattia saadaan hänen verensä merkityksi tehokkaasti. Normaaliolosuhteissa laskimonsisäisesti ruiskeena annettu perteknetaatti imeytyy vapaasti punasoluihin ja niistä takaisin. Kun punasolut on kuitenkin ladattu tinaioneilla, solujen sisältämä natrium (^{99m}Tc) perteknetaatti vähenee sitoutuen globiiniketjuihin. Natrium (^{99m}Tc) perteknetaatin liittymismekanismejä tinalla käsiteltyihin punasoluihin ei tunneta tarkemmin. Ruiskeena annetusta perteknetaatista imeytyy kuitenkin 20% punasoluihin sitoutuen globiinin beetaketjuun. Jäljelle jäävän 70-80%:n määrän uskotaan jäävän solulimaan tai punaisten verisolujen kalvoon. Punasolujen pintavarauksen alentaminen heikentää toisaalta merkitsemistehokkuuden 20%:ksi.

Edullisin ajankohta (^{99m}Tc)-perteknetaattiruiskeen antamiseen in vivo merkitsemisessä on 20-30 minuuttia pyrofosfaatin antamisesta.

10 ja 100 minuutin kuluttua $77 \pm 15\%$ ja vastaavasti $71 \pm 14\%$ ruiskeena annetusta annoksesta on veressä. Tämä arvo pysyy vakiona noin 2 tunnin ajan ruiskeen antamisesta veren koko radioaktiivisuuden laskiessa tänä aikana vain noin 6%.

Jopa kahdeksan vuorokauden kuluttua tutkimuksesta potilaissa voidaan havaita edelleenkin (^{99m}Tc)-perteknetaatin punasolumerkintää. Merkittäviä vaikutuksia ei ole käytettäessä annoksena korkeintaan 0,02 mg tinaa painon kiloa kohti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teknetiumilla merkittyjä punasoluja koskevia prekliinisiä turvallisuustietoja ei ole. Perteknetaatti-ionin ja tinan suolojen toksisuutta on tutkittu ja niistä on tietoja kirjallisuudessa. Toksisia elinryhmävaikutuksia on havaittu vain suhteellisen suurilla ruuansulatuskanavan ulkopuolisilla annoksilla, ja turvallisuussuhde on vähintään 150.

Rotille toistuvien, 50-100 kertaa ihmisille annettavia voimakkaammin annoksin tehdyissä toksisuuskokeissa ei ole havaittu makroskooppisia eikä mikroskooppisia muutoksia.

Tinan suoloilla on ilmoitettu voivan olla heikohko mutageeninen vaikutus.

Tutkimuksia vaikutuksista reproduktiokykyyn tai kasvainten kehittymiseen ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti

Väkevä kloorivetyhappo

Typpi-atmosfääri

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

1 vuosi. Liuos on käytettävä 6 tunnin kuluttua käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä valmisteyhdistelmä (kuiva-aine) ja leimattu tuote 2°C-8°C (jääkaapissa).

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)injektionesteen lisäyksen jälkeen tuote tulee säilyttää noudattaen radioaktiivisista aineista annettuja kansallisia määräyksiä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Euroopan farmakopean tyyppi I väritön 15 mL lasiampulli suljettuna harmaalla kumitulpalla ja alumiinikapselilla.

5 moniannospullon valmisteyhdistelmäpakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Radioaktiivisten lääkevalmisteiden käytöstä voi aiheutua säteilyvaaraa sivullisille ulkoisesta säteilystä roiskeiden tai eritteiden, esim. virtsan, oksennuksen jne. kontaminaatiosta johtuen. Potilaiden erittämän radioaktiivisuuden varalta on ryhdyttävä sopiviin varotoimiin kontaminaation välttämiseksi. Kaikissa maissa on noudatettava kansallisia säteilyturvallisuusvarotoimia koskevia määräyksiä.

Jätteet voidaan jättää tavallisiin roskasäiliöihin edellyttäen, ettei ampullien ja ruiskujen radioaktiivisuus ole ympäristön radioaktiivisuutta suurempaa. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CIS bio international
BP 32 - F-91192 Gif sur Yvette Cedex.
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11243

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄ MÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.08.2016

11. DOSIMETRIA

(^{99m}Tc) teknetium hajoaa kehittäen gammasäteilyä energiamääränä 140 keV ja puoliintumisaikana (⁹⁹Tc) teknetiumiksi 6 tuntia, mitä voidaan pitää kohtalaisen vakaana.

Seuraavina esitetään 70 kg:n painoiseen potilaaseen imeytyneet annokset hänen saatuaan laskimonsisäisenä ruiskeena ^{99m}Tc-merkittyjä punasoluja ja (^{99m}Tc)-merkittyjä denaturoituja punasoluja (IRCP 80).

(^{99m}Tc)-MERKITYT PUNASOLUT

Imeytynyt annos annetusta radioaktiivisuudesta (mGy/MBq)

Elin	Aikuinen	15 v	10 v	5 v	1 v
Lisämunuainen	9,9 E-03	1,2 E-02	2,0 E-02	3,0 E-02	5,6 E-02
Virtsarakko	8,5 E-03	1,1 E-02	1,4 E-02	1,7 E-02	3,1 E-02
Luun pinnat	7,4 E-03	1,2 E-02	1,9 E-02	3,6 E-02	7,4 E-02
Aivot	3,6 E-03	4,6 E-03	7,5 E-03	1,2 E-02	2,2 E-02
Rinta	3,5 E-03	4,1 E-03	7,0 E-03	1,1 E-02	1,9 E-02
Sappirakko	6,5 E-03	8,1 E-03	1,3 E-02	2,0 E-02	3,0 E-02
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukku	4,6 E-03	5,9 E-03	9,7 E-03	1,4 E-02	2,5 E-02
Ohutsuoli	3,9 E-03	4,9 E-03	7,8 E-03	1,2 E-02	2,1 E-02
Paksusuoli	3,7 E-03	4,8 E-03	7,5 E-03	1,2 E-02	2,0 E-02
*Paksusuolen yläpään seinämä	4,0 E-03	5,1 E-03	8,0 E-03	1,3 E-02	2,2 E-02
*Paksusuolen alapään seinämä	3,4 E-03	4,4 E-03	6,9 E-03	1,0 E-02	1,8 E-02
Sydän	2,3 E-02	2,9 E-02	4,3 E-02	6,6 E-02	1,1 E-01
Munuaiset	1,8 E-02	2,2 E-02	3,6 E-02	5,7 E-02	1,1 E-01
Maksa	1,3 E-02	1,7 E-02	2,6 E-02	4,0 E-02	7,2 E-02
Keuhkot	1,8 E-02	2,2 E-02	3,5 E-02	5,6 E-02	1,1 E-01
Lihakset	3,3 E-03	4,0 E-03	6,1 E-03	9,4 E-03	1,7 E-02
Ruokatorvi	6,1 E-03	7,0 E-03	9,8 E-03	1,5 E-02	2,3 E-02
Munasarjat	3,7 E-03	4,8 E-03	7,0 E-03	1,1 E-02	1,9 E-02
Haima	6,6 E-03	8,1 E-03	1,3 E-02	1,9 E-02	3,3 E-02
Punainen luuydin	6,1 E-03	7,6 E-03	1,2 E-02	2,0 E-02	3,7 E-02
Iho	2,0 E-03	2,4 E-03	3,8 E-03	6,2 E-03	1,2 E-02
Perna	1,4 E-02	1,7 E-02	2,7 E-02	4,3 E-02	8,1 E-02
Kivekset	2,3 E-03	3,0 E-03	4,4 E-03	6,9 E-03	1,3 E-02
Kateenkorva	6,1 E-03	7,0 E-03	9,8 E-03	1,5 E-02	2,3 E-02
Kilpirauhanen	5,7 E-03	7,1 E-03	1,2 E-02	1,9 E-02	3,6 E-02
Kohtu	3,9 E-03	4,9 E-03	7,4 E-03	1,1 E-02	1,9 E-02
Muu kudος	3,5 E-03	4,5 E-03	7,3 E-03	1,3 E-02	2,3 E-02
Efektiiivinen annos (mSv/MBq)	7,0 E-03	8,9 E-03	1,4 E-02	2,1 E-02	3,9 E-02

Veripooliskintigrafiassa efektiivinen annos on potilaan saamasta 925 MBq:n annoksesta .65 mSv (potilaan paino 70 kg) ja kriittiseen elimeen (sydämeen) kohdistuva tyypillinen säteilyannos 21 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Angiocis on valmisteyhdistelmä tinapyrofosfaattia varten punaisten verisolujen in vivo (^{99m}Tc) teknetiumilla merkitsemistä varten. Se sisältää pyrogeenitonta, kylmäkuivattua tuotetta tyypiatmosfäärissä.

Valmisteluohjeet

Tavanomaisia steriiliyttä ja säteilyturvaa koskevia ohjeita varotoimista on noudatettava.

Ota erästä pullo ja ruiskuta 3 mL steriiliä, pyrogeenitonta 0,9% natriumkloridiliuosta tulpan läpi. Älä käytä ilmastointineulaa, koska pullon sisältö on typpikaasussa.

Potilaan veren tilavuus on laskettava pituuteen ja painoon perustuvista vakiotaulukoista. Laskimonsisäisenä ruiskeena annettavan liuoksen tilavuus voidaan laskea seuraavasta kaavasta:

$$\frac{\text{Potilaan veren tilavuus (mL)}}{5400 \text{ mL}} \times 1,5$$

Puolen tunnin kuluttua ruiskeesta potilaalle annetaan laskimoon ruiskeena 740-925 MBq natriumperteknetaattiliuosta.

Tutkimus voidaan aloittaa heti tämän jälkeen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.