

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octreoscan® 111 MBq/ml
valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Octreoscan toimitetaan kahdessa pullossa, joita ei saa käyttää erikseen.

Pullo A, jossa on 1,1 ml liuosta, sisältää referenssiajankohtana:

Indium(¹¹¹In) (III)kloridia 122 MBq (111 MBq/ml)

Pullo B sisältää:

Pentetreotidia 10 mikrogrammaa

Käyttövalmiiksi sekoittamisen ja leimaamisen jälkeen saatu liuos sisältää indium(¹¹¹In)-pentetreotidia 111 MBq/ml.

Indium(¹¹¹In) hajoaa stabiiliksi kadmiumiksi (¹¹¹Cd) 2,83 päivän puoliintumisajalla.

Emissio-ominaisuudet:

Gammasäteily 172 keV (90 %)

Gammasäteily 247 keV (94 %)

Röntgensäteily 23–26 keV

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten. Pakkaukseen kuuluu kaksi pulloa:

Pullo A: Radiofarmaseuttinen prekursori. Kirkas ja väritön liuos.

Pullo B: Injektiokuiva-aine, liuosta varten. Valkoinen lyofilisoitu kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Indium(¹¹¹In)-pentetreotidi sitoutuu spesifisesti somatostatiinin reseptoreihin.

Indium(¹¹¹In) (III)kloridilla radioleimattu pentetreotidiliuos on indisoitu täydentämään reseptoreja kantavien maha-suolikanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten (GEP-kasvainten) ja

karsinoidituumorien diagnosointia ja hoitoa siten, että sitä käytetään apuneuvona niiden paikantamisessa. Kasvaimet, jotka eivät kannata somatostatiinireseptoreja, eivät kuvannu.

Joillakin potilailla, joilla on GEP- tai karsinoidituumori, reseptorien tiheys ei ole riittävä

Octreoscanilla kuvantamiseen. Erityisesti noin 50 %:lla potilaista, joilla on insulinooma, tumoria ei pystytä kuvantamaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT) varten tarvittava aktiivisuus riippuu käytettävistä laitteista. Yleensä 110–220 MBq:n aktiivisuus yhtenä laskimonsisäisenä injektiona on riittävä 70 kg:n painoiselle aikuiselle. Muiden aktiivisuusannosten on oltava perusteltuja.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan radioaktiivisuuden määrä on harkittava erityisen huolellisesti, sillä nämä potilaat saattavat altistua tavallista suuremmalle säteilylle. Merkittävästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille ¹¹¹In-pentetreotidin antamista ei suositella, sillä pääasiallisen erityisreitin vajaa tai puuttuva toiminta aiheuttaa potilaalle suuremman säteilyannoksen.
ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

¹¹¹In-pentetreotidin annosta lapselle päättää isotooppilääketieteeseen perehtynyt erikoislääkäri, jolla on kokemusta somatostatiinireseptoreiden skintigrafiasta. Lääkäriin on harkittava ensin vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa radiolääkkeen aiheuttama säteilykuorma on pienempi (erityisesti positroniemissiotomografiaa, PET). ¹¹¹In-pentetreotidia tulisi antaa lapselle vain silloin, kun vaihtoehtoisia radiolääkkeitä ei ole saatavana tai ne eivät toimi tyydyttävällä tavalla lapsen kliinisessä tilanteessa.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu kertakäyttöön. Annetaan laskimonsisäisenä injektiona. Lääkkeen annossa on noudatettava huolellisuutta, jotta radioaktiivista ainetta ei joudu laskimon ulkopuolelle.

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi ennen antoa potilaalle.

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

Ks. kohdasta 4.4 tietoa potilaan valmistelusta.

Kuvantaminen

Kuvantaminen voidaan tehdä 4 ja 24 tunnin tai 24 ja 48 tunnin kuluttua injektion annosta. Kuvantamisesta 4 tunnin kuluttua injektioista voi olla hyötyä verrattaessa ja arvioitaessa radioaktiivisuutta vatsassa 24 tunnin kuluttua. Silloin kun vatsassa havaitaan radioaktiivisuutta 24 tunnin kuluttua, mutta tätä ei voida varmuudella tulkita kertymäksi kasvaimen tai suolen sisällön radioaktiivisuudeksi, skintigrafia on uusittava, kun injektion annosta on kulunut 48 tuntia. On tärkeää saada kahdet kuvantamistulokset, niin että ainakin toiset tulokset on SPECT-tutkimuksesta (tai SPECT-TT-tutkimuksesta). SPECT (spot view) voidaan toistaa 48, 72 ja/tai 96 tunnin kuluttua injektioista, jotta kuvantamistuloksia häiritsevä radioaktiivisuus suolistossa pääsee poistumaan.

Fysiologista kertymää esiintyy pernassa, maksassa, munuaisissa ja virtsarakossa. Kilpirauhanen, aivolisäke ja suolet kuvantuvat useimmilla potilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys- tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen antaminen on keskeytettävä heti ja tarvittaessa on aloitettava laskimonsisäinen hoito. Jotta hätätilanteissa voidaan ryhtyä välittömästi toimiin, tarvittavien lääkevalmisteiden ja tarvikkeiden, kuten endotrakeaaliputki ja ventilaattori, on oltava heti käytettävissä.

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

Potilaalle aiheutettavan säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa altistuksesta todennäköisesti saatavalla hyödyllä. Potilaalle käytettävän aktiivisuuden on oltava sellainen, että siitä saatava säteilyannos on niin pieni kuin kohtuudella on mahdollista halutun diagnostisen tiedon saamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan radioaktiivisuuden määrä on harkittava erityisen huolellisesti, sillä nämä potilaat saattavat altistua tavallista suuremmalle säteilylle. Merkittävästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille ¹¹¹In-pentetreotidin antamista ei suositella, sillä pääasiallisen erityisreitin vajaa tai puuttuva toiminta aiheuttaa potilaalle suuremman säteilyannoksen. Antamista tulee harkita vain, jos odotettavan diagnostisen informaation edut ovat säteilyn mahdollisesti aiheuttamia haittoja suuremmat. Tulkintakepoiset skintigrammit voidaan saada hemodialyysin jälkeen, jonka aikana korkea tausta-aktiivisuus voidaan poistaa ainakin osittain. Ennen dialyysia kuvat eivät ole diagnostisia verenkierron radioaktiivisuuden vuoksi. Dialyysin jälkeen on havaittu tavallista suurempia kertymiä maksassa, pernassa ja suolikanavassa sekä tavallista suurempaa aktiivisuutta verenkierrossa.

Pediatriset potilaat

Ionisoivan säteilyn mahdollisten riskien vuoksi ¹¹¹In-pentetreotidia ei tule käyttää alle 18-vuotiaille lapsille, ellei tutkimukselta odotetun kliinisen informaation etuja katsota säteilyn mahdollisesti aiheuttamia haittoja suuremmiksi.

Tietoja käytöstä pediatrisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

Potilaan valmistelu

Potilas on nesteytettävä hyvin ennen tutkimuksen aloittamista, ja häntä on kehotettava virtsaamaan mahdollisimman tiheään tutkimusta seuraavina ensimmäisinä tunteina säteilyn vähentämiseksi.

Laksatiivia tulee antaa potilaille, jotka eivät kärsi ripulista, jotta suolikanavassa tai sen lähellä olevissa leesioissa paikallaan pysyvät radioaktiivisuuskertymät pystytään erottamaan liikkuvista kertymistä suolen sisällä.

Indium(¹¹¹In)-pentetreotidi, joka ei ole sitoutunut reseptoreihin, ja peptidiin sitoutumaton indium(¹¹¹In) poistuvat nopeasti munuaisten kautta. Eritysprosessin vahvistamiseksi, taustahälyn vähentämiseksi ja munuaisiin ja virtsarakkoon kohdistuvan säteilyannoksen pienentämiseksi on lääkkeen antoa seuraavina 2–3 päivänä juotava runsaasti nestettä (vähintään 2 litraa).

Oktreotidihoitoa saaville potilaille suositellaan tämän hoidon väliaikaista keskeyttämistä, jotta somatostatiinireseptorit eivät salpautuisi. Tämä suositus pohjautuu empiirisiin kokemuksiin; toimenpiteen absoluuttista tarvetta ei ole osoitettu. Jotkut potilaat eivät ehkä siedä hoidon keskeyttämistä, vaan se saattaa aiheuttaa rebound-ilmion. Erityisesti näin on insulinoomapotilailla, joiden kohdalla on otettava huomioon yhtäkkisen hypoglykemian riski, sekä karsinoidioireyhtymästä kärsivillä potilailla. Jos potilaan hoidosta vastaava lääkäri katsoo, että potilas sietää oktreotidihoidon keskeyttämisen, kolmen päivän vieroitusjakso on suositeltava.

Kuvantamistulosten tulkinta

Positiivinen skintigrafia indium(¹¹¹In)-pentetreotidilla viittaa kudoksen somatostatiinireseptoreiden lisääntyneeseen tiheyteen, ei välttämättä pahanlaatuiseen sairauteen. Positiivinen löydös ei myöskään ole tunnusomainen GEP- ja karsinoidituumoreille. Jos skintigrafian tulos on positiivinen, on arvioitava myös muiden sellaisten sairauksien mahdollisuutta, joille ovat tyypillisiä korkeat paikalliset somatostatiinireseptoritiheydet. Somatostatiinireseptorien tiheys saattaa lisääntyä myös seuraavissa patologisissa tiloissa, joiden mahdollisuus on otettava huomioon: alkion kehityksessä hermostopienasta muodostuneen kudoksen tuumorit (paragangliooma, medullaarinen

kilpirauhaskarsinoma, neuroblastooma, feokromosytooma), aivolisäkkeen tuumorit, keuhkojen endokriininen neoplasia (pienisoluinen karsinoma) meningeooma, rintasyöpä, lymfoproliferatiivinen tauti (Hodgkinin tauti, non-Hodgkinin lymfooma), sekä kertymän mahdollisuus lymfosyyttikeskittymien alueelle (subakuutit tulehdukset).

Toimenpiteen jälkeen

Potilaan läheistä kontaktia imeväisiin ja raskaana oleviin naisiin on rajoitettava antoa seuraavien ensimmäisten 36 tunnin ajan.

Erytisvaroitukset

Diabetespotilailla, jotka saavat korkeita insuliiniannoksia, pentetreotidin anto saattaa aiheuttaa paradoksisen hypoglykemian, kun glukagonin eritystä estyy väliaikaisesti.

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia eli se ei sisällä natriumia käytännössä lainkaan.

Katso kohdasta 6.6 varotoimet ympäristölle koituvan vaaran suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei toistaiseksi ole kuvattu.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Aiottaessa antaa radioaktiivisia lääkevalmisteita hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tärkeää selvittää, onko potilas raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epävarmoissa tapauksissa (esim. naiselta on jäänyt väliin yhden kuukautiset, kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset, jne.), potilaalle on harkittava jotakin vaihtoehtoista menetelmää, jossa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellainen menetelmä on käytettävissä).

Raskaus

Ei ole olemassa kokemusta Octreoscanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Raskaana oleville naisille suoritetuista radionuklidisista toimenpiteistä aiheutuu säteilyä myös sikiölle. Potilaalle annettava 220 MBq:n diagnostinen enimmäisannos aiheuttaa 8,6 mGy:n annoksen imeytymisen kohtuun. Tällä annosalueella sikiölle ei ole odotettavissa hengenvaaraa eikä epämuodostumia, kasvun hidastumista tai toiminnallisia häiriöitä, mutta syövän ja perinnöllisten sairauksien riski saattaa kasvaa. Siksi potilaalle saa tehdä raskausaikana vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, silloin kun niistä todennäköisesti saatava hyöty on suurempi kuin potilaalle ja sikiölle aiheutuva vaara.

Imetys

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivista lääkevalmistetta, on harkittava, voidaanko radionuklidin antoa siirtää, kunnes äiti on lopettanut imetyksen. Lisäksi on harkittava, mikä radioaktiivinen valmiste on sopivin ottaen huomioon aineen erittyminen rintamaitoon. Jos lääkkeen anto katsotaan välttämättömäksi, imetystä ei tarvitse keskeyttää. Läheistä kontaktia imeväisiin on kuitenkin rajoitettava antoa seuraavien ensimmäisten 36 tunnin ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Octreoscanilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ocreoscanin käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat melko harvinaisia ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Tyypillisiä haittavaikutuksia ei ole havaittu. Raportoidut oireet viittaavat vasovagaalisiin tai anafylaktisiin reaktioihin.

Oktreotidihoidon keskeyttäminen skintigrafian valmistelutoimenpiteenä saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, jotka yleisesti liittyvät siihen, että ennen tämän hoidon aloittamista havaitut oireet palaavat.

Altistuminen ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän ja mahdollisten perinnöllisten vaurioiden kehittymiseen. Koska efektiivinen annos on 12 mSv, silloin kun potilaalle annetaan suositeltu enimmäisaktiivisuus 220 MBq, näiden haittatapahtumien ilmaantumisen todennäköisyys on hyvin alhainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Lääkemuodon (yksi injektioannos) vuoksi tahaton yliannostus on epätodennäköistä.

Indium(¹¹¹In)-pentetreotidin säteily-yliannostuksen sattuessa potilaaseen imeytynyttä annosta tulisi mahdollisuuksien mukaan pienentää lisäämällä radionuklidin eliminaatiota elimistöstä tehostetun diureesin ja virtsarakon tiheän tyhjentämisen avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet kasvainten diagnosointiin, ATC-koodi: V09IB01

Vaikutusmekanismi

Ocreoscan kiinnittyy somatostatiinireseptoreihin (pääasiassa alatyyppeihin 2 ja 5) kudoksissa, joissa solujen pinnalla on sairauden vaikutuksesta näitä reseptoreja tiheämmässä kuin normaalisti toimivassa kudoksissa. Niillä potilailla, joilla sairaus ei ole suurentanut reseptoritiheyttä, isotooppikuvaus ei onnistu.

Karsinoidi- ja GEP-tuumorien kohdalla suurentuneen reseptoritiheyden prevalenssi kasvainkudoksessa on yleisesti melko korkea.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Farmakodynaamisista vaikutuksista on tehty tutkimuksia vain rajallisesti. Biologinen aktiivisuus *in vitro* on noin 30 % luonnollisen somatostatiinin biologisesta aktiivisuudesta. Rotilla mitattu biologinen aktiivisuus *in vivo* on pienempi kuin samalla määrällä oktreotidia. 20 mikrog:n pentetreotidiannoksen anto laskimoon johti joillakin potilailla mitattavissa olevaan mutta hyvin rajalliseen seerumin gastriini- ja glukagonitason laskuun, jota kesti alle 24 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Kertyminen elimiin

Indium(¹¹¹In)-pentetreotidi kertyy seuraaviin elimiin: maksa (noin 2 % 24 tunnin kuluttua injektiosta) ja perna (noin 2,5 % 24 tunnin kuluttua injektiosta). Kertymistä tapahtuu kilpirauhaseen ja aivolisäkkeeseen, mutta ei toistettavasti. Kertyminen munuaisiin viittaa osittain käynnissä olevaan poistumiseen virtsan mukana ja osittain viivästyneeseen eritykseen munuaisissa.

Eliminaatio

Reseptoreihin sitoutumaton indium(¹¹¹In)-pentetreotidi ja peptideihin sitoutumaton indium(¹¹¹In) eliminoituvat nopeasti munuaisten kautta. Noin 80 % radiolaimatusta pentetreotidista poistuu elimistöä virtsateiden kautta 24 tunnin sisällä lääkkeen annosta laskimoon. 48 tunnin kuluttua annoksesta on erittynyt 90 %. Poistuminen sappirakon ja sen myötä ulosteen kautta on noin 2 % annetusta aktiivisuudesta potilailla, joiden suoliston toiminta on normaali.

Ensimmäiset 6 tuntia injektion jälkeen virtsan radioaktiivisuus on pääasiassa muuttumatonta indium(¹¹¹In)-pentetreotidia. Sen jälkeen erittyy yhä suurempia määriä peptidiin sitoutumatonta radioaktiivisuutta.

Puoliintumisaika

¹¹¹In hajoaa stabiiliksi kadmiumiksi 2,83 päivän puoliintumisajalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsotaan ylittävän riittävästi maksimialtistuksen ihmisillä. Näin ollen merkitys on vähäinen kliinisessä käytössä. Karsinogeenistä potentiaalia ja pentetreotidin vaikutusta hedelmällisyyteen tai embryotoksisuuteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pullo A

Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ferrikloridiheksahydraatti

Pullo B

Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Inositoli
Gentisiinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Pullo A ja pullo B on käytettävä 24 tunnin kuluessa indium(¹¹¹In) referenssiajankohdasta/-päivämäärästä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen: 6 tunnin sisällä. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Katso käyttövalmiiksi sekoitetun tuotteen säilytysehdot kohdasta 6.3.

Radiolääkkeet on säilytettävä radioaktiivisista materiaaleista annettujen kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Octreoscan toimitetaan yhtenä pakkauksena, johon kuuluu kaksi pulloa.

- pullo A: kvartsilla päällystetty tyypin I lasipullo, jossa on teflonpäällysteinen bromobutyylikumitulppa ja joka on suojattu lyijyllä, joka sisältää 1,1 ml indium(¹¹¹In)kloridiliuosta, joka vastaa 122 MBq:ta aktiivisuuden referenssiajankohtana.

- pullo B: 10 ml:n tyypin I lasipullo, joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja oranssilla irti napsautettavalla korkilla ja joka sisältää 10 mikrogrammaa pentetreotidia.

Pulloja ei voi käyttää erikseen. Molemmat pullot on sinetöity alumiinisella puristuskorkilla ja pakattu suljettuun metallilaatikkoon. Pakkauksessa on mukana Sterican Luer Lock 0,90 x 70 mm / 20 G x 2 4/5 -neula, jota käytetään leimaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radiolääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa klinisissä tiloissa. Radiolääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä, kuljetusta ja hävittämistä säätelevät paikallisten toimivaltaisten viranomaisten määräykset ja/tai asiaankuuluvat luvat.

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

Molempien injektiopullojen sisältö on tarkoitettu käytettäväksi vain indium(¹¹¹In)-pentetreotidi-injektioliuoksen valmistamiseen, eikä niiden sisältöä saa antaa potilaalle suoraan valmisteluita.

Katso kohdasta 12 ohjeet tämän lääkevalmisteen valmistelusta ennen antoa.

Jos injektiopullojen eheys vaarantuu tätä lääkevalmistetta käyttöön valmistettaessa, injektiopulloja ei saa käyttää.

Injektioliuos on annettava siten, että lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja lääkkeen antajan säteilyriski minimoidaan. Riittävä suojaus on pakollinen.

Radiofarmaseuttista lääkettä annettaessa ulkoinen säteily tai virtsaroiskeen, oksennuksen tms. aiheuttama kontaminaatio voi tuottaa riskin myös muille henkilöille. Säteilystä on siis suojauduttava kansallisten määräysten mukaisesti.

Jätteenkäsittelyohjeet:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11778

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.12.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2019

11. DOSIMETRIA

Indium(¹¹¹In) on tuotettu syklotronilla, ja se hajoaa gammasäteilyä tuottaen jäljempänä olevan taulukon mukaisesti ¹¹¹kadmiumiksi (stabiili) 2,83 päivän puoliintumisajalla.

Emissio-ominaisuudet:

Gammasäteily 172 keV (90 %)

Gammasäteily 247 keV (94 %)

Röntgensäteily 23–26 keV

Seuraavat säteilyannokset on laskettu MIRD-järjestelmällä. Tiedot ovat ICRP:n julkaisusta 106, ja ne on laskettu seuraavin oletuksin:

ICRP 106:ssa kuvatus biokineettisen mallin mukaan laskimoon injektoidun indium(¹¹¹In)-pentetreotidin oletetaan kertyvän välittömästi maksaan, pernaan, munuaisiin ja kilpirauhaseen, ja lopun oletetaan jakautuvan homogeenisesti muualle ruumiiseen. Tutkimuksissa saadut retentiotiedot voidaan kuvata parhaiten mono- tai biekspontiaalisina funktioina. Biokineettiset tiedot on saatu potilailta, joilla on maha-suolikanavan karsinoidi- ja endokriinisia tuumoreita. Kertymät missä tahansa elimessä esiintyvissä kasvainkudoksissa voivat sen vuoksi olla mukana elimistä julkaistuihin kertymäärävoissa. Pääasiallinen erityisreitti on munuaisten kautta; alle 2 % erittyy ulosteen mukana. Havaittu 85 %:n erittyminen virtsan kautta 24 tunnin kuluttua injektioista noudattaa hyvin mallia. Malliin ei ole otettu mukaan vähäistä erityistä maha-suolikanavan kautta, sillä sen vaikutus imeytyneeseen annokseen on normaaliolosuhteissa merkityksetön.

Elin/elimet	F_s	$T_{1/2}$	a	\dot{A}_s/A_0
Maksa	0,06	2 h 2,5 d 70 d	0,40 0,30 0,30	2,59 h
Perna	0,05	2,5 d	1,00	2,30 h
Munuainen	0,06	2,5 d	1,00	2,76 h
Kilpirauhanen	0,001	2,5 d	1,00	2,76 min
Muut elimet ja kudokset	0,829	3 h 2,5 d	0,90 0,10	6,90 h
Virtsarakko	1,00			
<i>Aikuiset ja 15-vuotiaat</i>				1,65 h
<i>10-vuotiaat</i>				1,40 h
<i>5- ja 1-vuotiaat</i>				54,3 min

F_s fraktionaalinen jakautuminen elimen tai kudokseen
 $T_{1/2}$ biologinen puoliintumisaika kertymiselle tai poistumiselle
 a osa F_s :stä, joka kertyy tai poistuu vastaavalla puoliintumisajalla. Miinusmerkki kuvaa kertymää.

\tilde{A}_s/A_0

kumuloitunut radioaktiivisuus elimessä tai kudoksessa suhteessa annettuun radioaktiiviseen annokseen

Elin	Imeytynyt annos suhteessa annettuun radioaktiiviseen annokseen (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Virtsarakko	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Luiden pinnat	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Aivot	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Rinta	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Sappirakko	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Maha-suolikanava					
Mahalaukku	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Ohutsuoli	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Paksusuoli	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(Paksusuolen yläosa)	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15
(Paksusuolen alaosa)	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12
Sydän	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Munuaiset	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Maksa	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48
Keuhkot	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Lihakset	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Ruokatorvi	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Munasarjat	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Haima	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Punainen luuydin	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Iho	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Perna	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Kivekset	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Kateenkorva	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Kilpirauhanen	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Kohtu	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Muut elimet	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Suurimmalla suositellulla 220 MBq:n aktiivisuusannoksella efektiivinen annos on noin 12 mSv (70 kg painavalla aikuisella).

Indium(¹¹¹In)-pentetreotidi kiinnittyy erityisesti somatostatiinireseptoreihin, joten kohde-elintä ei voida määritellä. Kun annettu aktiivisuus on 220 MBq, tyypilliset säteilyannokset tärkeimmille elimille ovat seuraavat: munuaiset 90 mGy, maksa 22 mGy ja perna 125 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Älä käytä Octreoscania, jos havaitset näkyviä merkkejä valmisteiden huonolaatuisuudesta.

Valmistusohjeet

Leimausohjeet:

- Lisää pullon A sisältö (indium(¹¹¹In)kloridi) pulloon B (lyofilisoitu pentetreotidi), jolloin saat valmisteiden indium (¹¹¹In) pentetreotidi. Indiumkloridin saa ottaa pullosta vain pakkauksen mukana toimitetulla Sterican-neulalla (0,90 x 70).
- Noudata sekoittamisen jälkeen 30 minuutin inkubaatioaikaa.

3. Valmisteen voi laimentaa 2–3 millilitralla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, jos ruiskeen käsittelemisen helpottamiseksi halutaan suurempi määrä liuosta.
 4. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, mikä voidaan tarkistaa lyijylasi-ikkunasta lyijyseinän takaa. Ellei liuos ole ohjeiden mukaista, se on hävitettävä.
 5. Ota liuoksesta pieni näyte (joko laimennettuna tai laimentamattomana) laadun tarkistamiseksi. Ohjeet ovat seuraavassa kappaleessa.
 6. Liuos on valmista käytettäväksi. Liuos on käytettävä 6 tunnin sisällä.
- Huomaa: Älä käytä lääkkeen valmistuksessa mitään muuta indium(¹¹¹In)kloridiliuosta kuin se, joka toimitetaan samassa pakkauksessa lyofilisoidun pentetreotidin kanssa.
Käyttövalmiiksi tekemisen ja merkintöjen jälkeen vesipitoisen liuoksen pH on 3,8–4,3.

Laaduntarkistus

Indium(¹¹¹In)-sitoutuneiden peptidien analyysi verrattuna indium(¹¹¹In)-sitoutuneisiin ei-peptidiyhdisteisiin voidaan tehdä piidioksidilla kyllästetyillä lasikuituliuskkoilla. Valmistele kauttaaltaan kuivattu liuska, joka on noin 10 cm pitkä ja 2,5 cm leveä, merkitsemällä siihen aloitusviiva 2 cm:n kohdalle ja kaksi muuta merkkiä 6 cm:n ja 9 cm:n kohdalle. Lisää aloitusviivalle 5–10 mikrol käyttövalmiiksi sekoitettua ja leimattua liuosta, ja kehitä se vastavalmistetussa 0,1 M:n natriumsitraattiliuoksessa, jonka happamuus on säädetty HCl:llä pH-arvoon 5. Noin 2–3 minuutin kuluttua liuotinrintama on saavuttanut 9 cm:n merkin. Leikkaa liuska 6 cm:n merkin kohdalta ja mittaa radioaktiivisuus molemmilta puoliskoilta. Peptidiin sitoutumaton ¹¹¹In liikkuu liuotinrintaman mukana. Vaatimus: Kromatogrammin alapäässä tulee olla ≥ 98 % radioaktiivisuudesta.