

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TECEOS 13 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 13 mg butedronaattitetranatriumia (eli 3,3-difosfori-1,2-propaanidikarboksyylihapon, tetranatriumsuolaa, DPD).

Radioisotooppi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 3,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten
Valkoinen injektiokuiva-aine, kylmäkuivattu.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-liuoksella tehdyn radioisotooppi-imauksen jälkeen saatu teknetium(^{99m}Tc)-butedronaattiliuos on tarkoitettu käytettäväksi:

- luuston gammakuvaukseen, jolloin sillä saadaan esiin alueet, joilla on osteogeneettisiä muutoksia.
- sydämen gammakuvaus potilailla, joilla on kliininen epäily sydänamyloidoosista, sydämen transtyretiini-amyloidoosin (ATTR) havaitsemiseksi

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Luuston gammakuvaus

Keskimääräinen laskimonsisäisenä injektiona annettava aktiivisuus on 500 MBq 70 kg:n keskipainoiselle potilaalle, ja se voidaan määrittää potilaan painon mukaan (300-700 MBq).

Sydämen gammakuvaus

Suosittelu aktiivisuus, joka annetaan yhtenä laskimonsisäisenä injektiona, on 700 MBq.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annettavaa aktiivisuutta on harkittava tarkoin, koska säteilyaltistus voi näillä potilailla olla suurentunut.

Pediatriset potilaat

Lääkevalmisteen käyttöä lapsille ja nuorille on harkittava tarkoin tässä potilasryhmässä kliiniseen tarpeeseen ja hyöty-haittasuhteen arviointiin perustuen. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppilääketieteen yhdistyksen (EANM) suositusten mukaisesti käyttämällä seuraavaa yhtälöä sekä potilaan ruumiinpainoa vastaavaa kerrointa (Taulukko 1).

Suosittelu aktiivisuus [MBq] = 35 MBq x kerroin (Taulukko 1)

Taulukko 1

Ruumiinpaino	kerroin	Ruumiinpaino	kerroin	Ruumiinpaino	kerroin
3 kg	= 1*	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14*	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

* Hyvin nuorille lapsille (alle 1 vuoden ikäisille) tarvitaan vähintään 40 MBq:n annos riittävän kuvalaadun saavuttamiseksi.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa potilaalle.

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

Radioleimattu liuos annetaan kertainjektiona laskimoon.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet potilaan valmistelua varten.

Kuvien otto

Potilaan on tyhjennettävä virtsarakkonsa ennen kuvausta.

Luuston gammakuvauksessa kuvat saadaan 3-vaiheisen gammakuvauksen mukaisesti:

- Verenkierro kuvaus suoritetaan pian injektion antamisen jälkeen poikkeavan verenvirtauksen havaitsemiseksi luuston alueella.
- Veritilan kuvaus (kudosvaihe) tulee suorittaa välittömästi verenkierro kuvauksen jälkeen ja 10 minuutin sisällä merkkiaineinjektion antamisesta.
- Viivästetty kuvaus (luustovaihe) suoritetaan yleensä 2–5 tuntia injektion jälkeen koko kehon magneettikuvauksella.

Kun viivästettyjä kuvia otetaan lisää (6–24 tunnin kuluttua), saadaan parempi kohde/tausta-suhde, mikä saattaa helpottaa lantion alueen arviointia, mikäli virtsarakon toiminta on peittänyt sen näkyvistä tavanomaisissa viivästetyissä kuvissa. Tämä saattaa olla hyödyksi erityisesti munuaisten vajaatoiminnasta tai virtsaummesta kärsivien potilaiden kohdalla.

Käyttöaiheesta ja tasokuvauksen tuloksista riippuen voidaan lisänä käyttää SPECT-kuvantamista (yksifotoniemissiotomografia) sairauden tunnistamisen, paikantamisen ja laajuuden määrittämisen helpottamiseksi.

Sydämen kuvantamista varten otetaan koko kehon planaariset kuvat 2-3 tuntia injektion jälkeen, ja niitä täydennetään planaarisilla keskitetyillä rintakehän kuvilla. On suositeltavaa suorittaa rintakehän SPECT-kuvaukset kaikissa tapauksissa, joissa on positiivinen planaariset gammakuvaus sydämen alueella:

- välttää päällekkäisyyttä luustoon kertymisen kanssa;
- erota veripoolin aktiivisuus sydämen aktiivisuudesta;
- arvioi sydämen teknetiumin (^{99m}Tc)-butedronaatin kertymisen alueellista jakautumista erityisesti kammioiden väliseinän alueella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin radioaktiivisesti leimatun lääkevalmisteen sisältämälle aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdollinen yliherkkyys tai anafylaktiset reaktiot

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava heti ja suonensisäinen hoito on aloitettava tarvittaessa. Jotta hoitotoimet voitaisiin aloittaa hätätilanteissa heti, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineistön, kuten intubaatioputken ja ventilaattorin, on oltava välittömästi saatavilla.

Potilaskohtainen riskien ja hyötyjen arviointi

Säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä jokaisen potilaan osalta. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin tarvittavien diagnostisten tietojen saaminen käytännössä edellyttää.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Näiden potilaiden osalta hyöty-riskisuhdetta on harkittava tarkasti, koska lisääntynyt säteilyaltistus on mahdollista (ks. kohta 11).

Pediatriset potilaat

Katso kohdasta 4.2 tietoa valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille.

Käyttöaiheen suhteen on käytettävä huolellista harkintaa, koska efektiivinen annos MBq-yksikköä kohti on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

Imeväisillä ja lapsilla on huomioitava erityisesti kasvavassa luustossa luunpäihin kohdistuva suhteellisesti suurempi säteilyaltistus.

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista ja häntä on kehotettava virtsaamaan juuri ennen kuvausta ja mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina kuvalaadun parantamiseksi ja virtsarakon seinämään kohdistuvan säteilyn vähentämiseksi.

Merkkiaineen lihaksistoon kertymisen välttämiseksi potilasta on kehotettava välttämään voimakasta liikuntaa ruiskeen antamisen jälkeen, kunnes luuston kuvantaminen on tyydyttävästi suoritettu.

Sydämen kuvien tulkinta

Tuloksia tulisi aina tulkita laajassa kliinisessä kontekstissa. (^{99m}Tc)-butedronaatin kertymistä sydämeen arvioidaan puolikvantitatiivisella visuaalisella luokitusmenetelmällä suhteessa luustoon (kylkiluun) imeytymiseen 3 tunnin kuluttua (Peruginin luokitus). Visuaaliset arvot, jotka ovat vähintään 2 planaarisissa tai SPECT-kuvissa, luokitellaan ATTR-positiivisiksi ja arvot, jotka ovat alle 2, ATTR-negatiivisiksi.

Vaikka aste 2 tai 3 viittaa ATTR-amyloidoosiin, AL-amyloidoosissa voidaan toisinaan havaita minkä tahansa asteista (^{99m}Tc)-butedronaatin kertymistä sydänlihakseen. Tämän vuoksi (^{99m}Tc)-butedronaattigammakuvaus on aina tulkittava yhdessä seerumin ja virtsan immunofiksaation ja seerumin vapaan kevytketjun määrityksen kanssa.

Sydämen (^{99m}Tc)-butedronaattigammakuvaus voi olla virheellisesti negatiivinen joidenkin ATTR-geenimutaatioiden (Phe64Leu-mutaatio) osalta.

Sydämen epänormaalia ja diffuusia hyperfiksaatiota voi esiintyä äskettäisessä laajassa sydäninfarktissa, alkoholiperäisessä kardiomyopatiassa, adriamysiinin aiheuttamassa kardiotoxisuudessa, perikardiitissa, sydänpussin kasvaimissa ja hyperkalsemiassa.

Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia imeväisikäisiin lapsiin ja raskaana oleviin naisiin on rajoitettava tutkimuksen aikana.

Erityisvaroitukset

Tahatonta tai vahingossa sattunutta teknetium(^{99m}Tc)-budedronaatin ihoanalaista antoa on vältettävä, koska teknetium(^{99m}Tc)-bisfosfonaattien käytön yhteydessä on kuvattu perivaskulaaritulohduksia.

Teceos sisältää 3,2 mg natriumia injektiopulloa kohti. Natriumperteknetaatilla(^{99m}Tc) leimaamisen jälkeen, injektion annon ajankohdasta riippuen, potilaalle annettu natriumpitoisuus voi joissakin tapauksissa olla suurempi kuin 1 mmol (23 mg) annosta kohti. Tämä on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.

Ks. kohdasta 6.6 ympäristövaaroja koskevat varotoimet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän valmisteen, kuten muidenkin bisfosfonaattien käytön yhteydessä on varauduttava seuraaviin mahdollisiin yhteisvaikutuksiin.

Merkkiaineen kertyminen luustoon on havaittu vähentyneen bisfosfonaatti- tai denosumabihoidon aikana, mikä johtuu kilpailusta, ja kabotsantinibihoidon aikana, mikä johtuu vuorovaikutuksesta osteoblastien toiminnan kanssa.

Eturauhassyöpöpotilailla, joilla on gynekomastia androgeenideprivaatio-terapian (bikalutamidi, estrogeenit) jälkeen, on raportoitu lisääntynyttä merkkiaineen kertymistä rintarauhasiin.

Radioaktiivisen merkkiaineen kerääntymisen kasvua luuston ulkopuolelle on raportoitu myös seuraavien valmisteiden yhteydessä:

- rautaa sisältävät lääkevalmisteet,
- akuutti bisfosfonaattien anto,
- useat solunsalpaajat ja immunosuppressiiviset lääkkeet
- alumiinia sisältävät happolääkkeet
- röntgenvarjoaineet,
- antibiootit,
- tulehduslääkkeet,
- kalsiumglukonaatti-injektiot,
- hepariinikalsium
- ε -aminokapronihappo
- hematopoieettiset kasvutekijät
- nifedipiini

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Jos hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tarkoitus antaa radiofarmaseuttisia valmisteita, on tärkeää selvittää raskauden mahdollisuus. Jos on epäselvää, onko potilas raskaana vai ei (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on).

Raskaus

Raskaana oleville naisille tehdyissä radionukliditoimenpiteissä myös sikiö altistuu säteilylle. Siksi raskauden aikana saa tehdä vain täysin välttämättömiä tutkimuksia, joiden mahdollinen hyöty on selvästi suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva vaara.

Kun potilaalle annetaan 700 MBq teknetium(^{99m}Tc)-budedronaattia, kohtuun absorboitunut annos on 4,3 mGy.

Imetys

Ennen radiofarmaseuttisten valmisteiden antoa imettävälle äidille on harkittava, voitaisiinko radionuklidin antoa lykätä siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen, ja mikä radiofarmaseuttisista lääkevaihtoehdoista on kaikkein sopivin ottaen huomioon, että radioaktiivisuus

erittyy myös rintamaitoon. Jos valmisteen antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 4 tunnin ajaksi ja lypsetyt maitoerät hävitettävä.

Lähikontaktia imeväisikäisiin lapsiin on rajoitettava tänä aikana.

Hedelmällisyys

Teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatin annon vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyys : Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi: Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Iho ja ihonalainen kudosis : ihottuma, kutina : Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: (kuumat aallot: Hyvin harvinainen (<1/10 000))

Samankaltaisten bisfosfonaattien käytön yhteydessä on kirjallisuudessa kuvattu tapauksia, joissa on esiintynyt ihottumaa (4-24 tuntia ruiskeen antamisesta) ja kutinaa, kuumia aaltoja ruiskeen antamisen aikana sekä pahoinvointia. Teceos- valmisteen kohdalla tällaisia reaktioita on havaittu erittäin harvoin (n. 1 jokaista 1 miljoonaa ruisketta kohti).

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita.

Koska efektiivinen annos on 3,4 mSv, kun annetaan suurin suositeltu aktiivisuus 700 MBq, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatin yliannostustapauksessa on pyrittävä vähentämään potilaaseen imeytyvää annosta mahdollisuuksien mukaan kiihdyttämällä radionuklidin poistumista kehosta tehostetulla diureesilla ja rakon tyhjentämisellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radiofarmaseuttiset valmisteet, ATC-koodi: V09BA04

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettävillä teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatin kemiallisilla pitoisuuksilla ei näytä olevan mitään farmakodynaamisia vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Useista yli 500 potilasta käsitäneistä tutkimuksista saadut tiedot osoittivat, että TTR-tyyppisen amyloidoosin diagnosointi on johdonmukaista. (^{99m}Tc)-budedronaatin positiivinen ennustearvo oli välillä 89,7-96,0 ja negatiivinen ennustearvo välillä 86,2-98,6 eri potilasyhdistelmillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Ensimmäisten minuuttien aikana ruiskeen antamisesta radioaktiivisuus jakautuu vatsaan ja munuaisiin. Näiden elinten puhdistumista osoittaa aktiivisuuden kerääntyminen luustoon. Puhdistuminen verestä voidaan esittää kaksivaiheisena käyränä, jossa puoliintumisaika $T_1 = 15$ min. ja $T_2 = 100$ min. Muihin bisfosfonaatteihin verrattuna teknetium(^{99m}Tc)-budedronaatin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisintä.

Ruiskeen antamisen jälkeen voidaan aluksi havaita suhteellisen runsasta radioaktiivisuutta plasmassa, mitä seuraa sen nopea puhdistuminen verestä. Tämä käyttäytyminen on mahdollisesti selitettävissä aineen uudelleen imeytymisellä munuaisiin.

Kertyminen elimiin

Luuston gammakuvaus on herkkä mutta epäspesifinen diagnostinen menetelmä. Aineen kertyminen luustoon riippuu verenkierron tehosta ja osteogeenesis määrästä.

Eliminaatio

Verrattuna muihin bisfosfonaatteihin pienempi määrä aktiivisuutta erittyy virtsaan ja sen vuoksi suuri pitoisuus teknetium(^{99m}Tc)-budedronaattia kertyy luustoon yhden tunnin kuluessa injektioista.

Jälkeenpäin tämä pitoisuus pysyy muuttumattomana usean tunnin ajan. Muuttumaton lääkeaine eliminoituu munuaisteitse.

Noin tunnin kuluttua injektioista 30 % annetusta aktiivisuudesta erittyy virtsaan. Suositeltuun annostukseen sisältyvän leimaamattoman butedronaatin määrä ei vaikuta eliminaatioprosessiin.

Maksan ja suolen kautta tapahtuva eliminaatio on vain vähäistä.

Puoliintumisaika

Terveillä henkilöillä mitattu teknetium(^{99m}Tc)-budedronaatin kokonaispidätyminen kehossa on 40 ± 4 %. Tämä arvo kasvaa, jos potilaalla on laajalle levinneitä etäpesäkkeitä, primaarinen hyperparatyreoosi tai osteoporoosi.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Valmisteen farmakokineetiikkaa heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla ei ole kuvattu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tätä ainetta ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön. Mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ja pitkäaikaisia karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Rotille ja beagle-koirille tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa eläimille ei aiheutunut haittaa ihmisille käytettävästä annostuksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

N-(4-aminobentsyyli)-L-glutamaanihapon mononatriumsuolana
tina(II)oksidi
natriumhydroksidi pH:n säätelyyn

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Laimentamiseen ei saa missään tapauksessa käyttää hiilihidraatteja sisältävää liuosta (esim. glukoosia, levuloosia) eikä ruisketta saa antaa hitaana infuusiona, joka sisältää em. liuoksia. Kuten muidenkin bisfosfonaattien kohdalla, testin diagnostinen arvo saattaa vakavasti heikentyä, koska kertyminen luustoon vähenee huomattavasti munuaisten visualisoituessa hyvin korostuneesti.

6.3 Kesto aika

13 kuukautta.

Viiimeinen käyttöpäivämäärä on merkitty ulkopakkaukseen ja jokaiseen injektio-pulloon.

Radioaktiivisen merkitsemisen jälkeen, säilytä alle 25 °C:ssa ja käytä 8 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä valmisteyhdistelmä alle 25°C.

Radiolaimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Euroopan farmakopean mukainen, värittömästä tyypin I vedetystä lasista valmistettu 15 ml:n injektio-pullo, joka on suljettu kumitulpalla ja alumiinisinetillä.

Pakkauskoko: 5 moniannosinjektio-pulloa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt asianmukaisissa kliinisissä tiloissa. Aineen vastaanotto, säilytys, käyttö, kuljetus ja hävitys edellyttävät alan valvontaviranomaisten ohjeiden ja lupamenettelyn noudattamista.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava säteilyturvallisuutta ja lääkkeiden laatua koskevien vaatimusten mukaisesti. Valmistuksessa on noudatettava asianmukaista aseptiikkaa.

Injektio-pullon sisältö on tarkoitettu ainoastaan teknetium(^{99m}Tc)-budedronaatti-injektion valmistamista varten eikä sitä saa antaa potilaalle suoraan ilman valmistelutoimenpiteitä.

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

Jos injektio-pullo vahingoittuu valmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana, sitä ei saa käyttää.

Lääkkeen anto on suoritettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen riski ja käyttäjien säteilyaltistusriski ovat mahdollisimman vähäisiä. Riittävän suojauksen käyttö on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista, mutta natriumperteeknetaattiliuoksen(^{99m}Tc) lisäämisen jälkeen lopullinen valmiste on pidettävä riittävästi suojattuna.

Radiofarmaseuttisia valmisteita käytettäessä ulkoinen säteily tai virtsan, oksennuksen tai muun eritteen

aiheuttama kontaminaatio voi olla vaaraksi muille. Toimenpiteissä on sen vuoksi noudatettava kansallisia säteilyturvallisuusmääräyksiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CIS bio international
RN 306- Saclay
BP 32.
91192 Gif sur Yvette Cedex
FRANCE

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11229

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29/11/1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18/08/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.09.2023

11. DOSIMETRIA

Teknetium(^{99m}Tc) valmistetaan (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-generaattorilla. Se synnyttää hajotessaan gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energiataso on 140 keV ja puoliintumisaika teknetium(^{99m}Tc):ksi 6 tuntia. Koska teknetium(⁹⁹Tc)n puoliintumisaika on pitkä, $2,13 \times 10^5$ vuotta, sitä voidaan pitää näennäisesti stabiilina.

Alla olevassa taulukossa esitetyt tiedot ovat kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan (ICRP) fosfonaatteja koskevista julkaisuista 128 ja ne on laskettu käyttämällä seuraavia oletuksia:

Valmiste kertyy pääasiassa luustoon ja vähäisessä määrin myös munuaisiin ja se erittyy munuaisteitse. Oletettavasti 0,5 injisoidusta aktiivisuudesta kertyy luustoon 15 minuutin puoliintumisajalla ja pysyy siellä 2 tunnin (0,3) ja 3 päivän (0,7) puoliintumisajoilla. Lapsilla aktiivisuus kertyy pääasiassa pituuskasvuyöhykkeille.

Kertymä munuaisiin on 0,02, jossa sen pidättymä on sama kuin koko kehossa ja puoliintumisajat (fraktionaalinen pidättymä) ovat 0,5 tuntia (0,3), 2 tuntia (0,3) ja 3 päivää (0,4).

Säteilyaltistus (kertymä luustoon normaalia)

ELIN	ABSORBOITUNUT ANNOS ANNETUN AKTIIVISUUDEN YKSIKKÖÄ KOHTI (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Luun pinta	0,034	0,015	0,023	0,038	0,082
Aivot	0,0017	0,0020	0,0028	0,0042	0,0059
Rinta	0,00069	0,00086	0,0013	0,0021	0,0040
Sappirakko	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Ruoansulatuselimet					
Maha	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Ohutsuoli	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Paksusuoli	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Ylempi paksusuoli	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Alempi paksusuoli	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Sydän	0,0012	0,0015	0,0022	0,0033	0,0059
Munuaiset	0,0072	0,0087	0,012	0,018	0,031
Maksa	0,0012	0,0016	0,0024	0,0036	0,0064
Keuhkot	0,0012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Lihakset	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Ruokatorvi	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Munasarjat	0,0036	0,0045	0,0065	0,0086	0,012
Haima	0,0016	0,0020	0,0030	0,0045	0,0079
Punainen luuydin	0,0059	0,0054	0,0088	0,017	0,036
Iho	0,00099	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Perna	0,0014	0,0018	0,0027	0,0044	0,0077
Kivekset	0,0024	0,0033	0,0054	0,0075	0,010
Kateenkorva	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Kilpirauhanen	0,0013	0,0015	0,0022	0,0034	0,0054
Virtsarakon seinämä	0,047	0,059	0,087	0,11	0,13
Kohtu	0,0062	0,0075	0,011	0,014	0,018
Muut elimet	0,0019	0,0023	0,0034	0,005	0,0077
Efekttiivinen annos (mSv/MBq)	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

Terveelle 70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta 700 MBq:n annoksesta (suurin suositeltu aktiivisuus) teknetium(^{99m}Tc)-butedronaattia saatava efektiivinen annos on noin 3,4 mSv. 700 MBq:n aktiivisuudesta kohde-elimien (luusto) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 23,8 mGy ja kriittiseen elimen (virtsarakon seinämä) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 32,9 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste vedetään injektiopullosta aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa koskaan avata. Liuos vedetään tulpan läpi kerta-annosruiskulla, johon on kiinnitetty asianmukainen suojuus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai hyväksytyllä automaattisella annostelujärjestelmällä.

Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

Valmistusmenetelmä

Teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatin valmistusprosessi

TECEOS on valmisteyhdistelmä teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatti-injektionesteen valmistusta varten. Valmisteyhdistelmä sisältää steriiliä, pyrogeenitonta, kylmäkuivattua valmistetta tyhjiössä.

Valmiste käytetään sen jälkeen kun se on saatettu käyttökuntoon lisäämällä siihen steriiliä, pyrogeenitonta, isotonista natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektioestettä, jonka avulla voidaan valmistaa teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatti-injektioestettä.

Ota pakkauksesta yksi injektiopullo ja laita se sille tarkoitettuun lyijykuoreen.

Injisoi ruiskulla kumitulpan läpi 2-10 ml steriiliä ja pyrogeenitonta natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-injektioestettä, jonka radioaktiivisuus vaihtelee annostellun määrän mukaan välillä 370-1110 MBq. Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-injektioesteen tulee noudattaa Euroopan farmakopean laatuvaatimuksia.

Älä käytä ilmaneulaa, sillä injektiopullon sisältö on alipaineessa. Ravistele pulloa noin 5 minuutin ajan.

Aikaansaatu teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatti-injektioeste on kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH vaihtelee välillä 6,5–7,5.

Valmistetun liuoksen kirkkaus, pH, radioaktiivisuus ja gammaspektri on tarkistettava ennen käyttöä.

Injektiopulloa ei saa koskaan avata ja se on pidettävä lyijykuoreessaan. Liuos vedetään pullosta aseptisesti tulpan läpi steriilillä, lyijysuojatulla ruiskulla.

Laadunvalvonta

Lopullisen radioleimatun valmisteiden radiokemiallinen puhtaus voidaan määrittää jollakin seuraavista menetelmistä.

Menetelmät

Ohutkerroskromatografia (TLC) tai nouseva paperikromatografia

Ohutkerroskromatografia

Välineet ja reagenssit

1. Kromatografialevyt: 2 piigeeilillä (ITLC-SG 2.5 x 20 cm) päällystettyä lasikuituliuskaa A ja B, jotka on esikuumennettu 110 °C:ssa 10 minuutin ajan ja jäädytetty huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Merkitse kuhunkin liuskaan kaksi ohutta viivaa: "lähtöviiva" 2 cm:n etäisyydelle liuskan alapäästä ja "liuotintama" 15 cm:n etäisyydelle "lähtöviivasta".

2. Liikkuvat faasit:

A: 1 M natriumasettaattiliuos

B: Metyylietyyliketoni

3. Kromatografia-astiat:

2 sopivan kokoista lasiastiaa A ja B, joissa on tiiviisti suljettava kansi.

4. Muut välineet

Pihdit, ruiskuja, neuloja, asianmukainen laskentalaitte.

Menettely

1. Laita kromatografia-astiaan A riittävä määrä liikkuvaa faasia A ja kromatografia-astiaan B riittävä määrä liikkuvaa faasia B. Anna tasapainottua noin 30 minuutin ajan.
2. Laita neulalla varustetulla injektioruiskulla pieni täplä testattavaa liuosta kummankin liuskan "lähtöviivalle".
Toimi nopeasti välttääksesi liuoksen pilaantumisen.
3. Laita molemmat liuskat pihtejä käyttäen niitä vastaavaan liikkuvaa faasia sisältävään kromatografia-astiaan ja sulje kansi. Anna liuottimen kulkeutua ylös "liuotinrintamalle".
4. Poista liuskat astioista pihdeillä ja anna niiden kuivua ilmassa.
5. Määritä radioaktiivisuuden jakauma asianmukaisen säteilyilmaisimen avulla.
Mittaa kunkin täplän radioaktiivisuus integroimalla huippuarvot (piikit).
Liikkuvassa faasissa A: hydrolysoituneen (^{99m}Tc):n Rf-arvo on 0.
Liikkuvassa faasissa B; vapaan (^{99m}Tc):n Rf-arvo on 1.
6. Laskennallinen määrittäminen

$$\text{Vapaan } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus Rf 1:ssä}}{\text{Liuskan B kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\text{Hydrolysoituneen } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus Rf 0:ssa}}{\text{Liuskan A kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaattia} = 100 \% - [\% \text{ vapaata } (^{99m}\text{Tc}):a + \% \text{ hydrolysoitunutta } (^{99m}\text{Tc}):a]$$

7. (^{99m}Tc)-butedronaatin prosentuaalisen pitoisuuden tulee olla vähintään 95 %, vapaan (^{99m}Tc):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 % ja hydrolysoituneen (^{99m}Tc):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 %.

Nouseva paperikromatografia

Materiaalit ja reagenssit

1. Kromatografiset järjestelmät
Kromatografinen järjestelmä A:
Kromatografiapaperi A: Whatman 31ET-tyypin liuska (2.5×20 cm)
Liikkuva faasi A: 1 M natriumkloridiliuos

Kromatografinen järjestelmä B:
Kromatografiapaperi B: Whatman 1-tyypin liuska (2.5×20 cm)
Liikkuva faasi B: metyylietyyliketoni

Piirrä ohut viiva, "lähtölinja", 2 cm:n etäisyydelle kummankin paperiliuskan alapäästä. Piirrä ohut viiva, "liuotinrintama" 10 cm:n etäisyydelle "lähtölinjasta"

2. Kromatografia-astiat:
2 sopivan kokoista lasiastiaa A ja B, joissa on tiiviisti suljettava kansi.
3. Muut välineet
Pihdit, ruiskuja, neuloja, asianmukainen laskentalaitte.

Menettely

1. Laita kromatografia- astiaan A riittävä määrä liikkuvaa faasia A ja kromatografia-astiaan B riittävä määrä liikkuvaa faasia B. Anna tasapainottua noin 30 minuutin ajan.

2. Laita neulalla varustetulla injektio-ruiskulla pieni täplä testattavaa liuosta kummankin liuskan "lähtöviivalle".

Toimi nopeasti välttääksesi liuoksen pilaantumisen.

3. Laita molemmat liuskat pihtejä käyttäen niitä vastaavaan liikkuvaa faasia sisältävään kromatografia-astiaan ja sulje kansi. Anna liuottimen kulkeutua ylös "liuotinrintamalle".

4. Poista liuskat astioista pihdeillä ja anna niiden kuivua ilmassa.

5. Määritä radioaktiivisuuden jakauma sopivan säteilyilmaisimen avulla.

Mittaa kunkin täplän radioaktiivisuus integroimalla huippuarvot (piikit).

Kromatografiajärjestelmässä B, vapaan (^{99m}Tc):n Rf-arvo on 1 ja kromatografiajärjestelmässä A: hydrolysoituneen (^{99m}Tc):n Rf-arvo on 0.

6. Laskennallinen määrittäminen

$$\text{vapaan } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus kohdassa Rf 1}}{\text{Liuskan B kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\text{hydrolysoituneen } (^{99m}\text{Tc})\text{:n pitoisuus (\%)} = \frac{\text{Täplän radioaktiivisuus kohdassa Rf 0}}{\text{Liuskan A kokonaisradioaktiivisuus}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaattia} = 100 \% - [\% \text{ vapaata } (^{99m}\text{Tc}):a + \% \text{ hydrolysoitunutta } (^{99m}\text{Tc}):a]$$

7. Teknetium(^{99m}Tc)-butedronaatin prosentuaalisen pitoisuuden tulee olla vähintään 95 %, vapaan (^{99m}Tc):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 % ja hydrolysoituneen (^{99m}Tc):n prosentuaalisen pitoisuuden korkeintaan 2,0 %.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla www.fimea.fi kotisivuilta.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Teceos 13 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 13,0 mg tetranatriumbutedronat (eller 3,3-difosfono-1,2-propandikarboxylsyra, tetranatriumsalt, DPD).

Radioisotopen ingår inte i beredningssatsen.

Hjälpämne med känd effekt:

En injektionsflaska innehåller 3,2 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Vitt pulver till injektionsvätska, frystorkat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter radiomärkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning kan den erhållna teknetium (^{99m}Tc)-butedronatlösningen användas för:

- skelettscintigrafi i syfte att upptäcka områden med förändrad osteogenes.
- hjärtscintigrafi hos patienter med klinisk misstanke om hjärtamyloidos för att påvisa transthyretin-amyloidos i hjärtat (ATTR).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Skelettscintigrafi

Den genomsnittliga aktivitet som administreras genom en intravenös injektion är 500 MBq för en genomsnittlig patientvikt på 70 kg och kan anpassas till patientens vikt (300–700 MBq).

Hjärtscintigrafi

Den rekommenderade aktiviteten som administreras genom en enda intravenös injektion är 700 MBq.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant övervägande av aktiviteten som ges krävs då en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter.

Pediatrik population

Användning hos barn och ungdomar bör noga övervägas baserat på kliniska behov och bedömning av nytta-riskförhållandet i denna patientgrupp.

Den aktivitet som ges till barn och ungdomar ska beräknas enligt rekommendationerna från EANM:s pediatrika uppdragsgrupp. Denna aktivitet kan beräknas enligt formeln nedan med en faktor på grundval av patientens kroppsvikt (tabell 1):

Rekommenderad aktivitet [MBq] = 35 MBq x faktor (tabell 1)

Tabell 1

Kroppsvikt	faktor	Kroppsvikt	faktor	Kroppsvikt	faktor
3 kg	= 1*	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14*	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

* Hos spädbarn (upp till 1 år) är en minimiaktivitet på 40 MBq nödvändig för att erhålla bilder av tillräcklig kvalitet.

Administreringssätt

Detta läkemedel bör rekonstitueras före administrering till patienten.

Se avsnitt 12 för anvisningar om extemporerad beredning av läkemedlet före administrering.

Den radiomärkta lösningen administreras intravenöst genom en engångsinjektion.

För förberedelse av patienten, se avsnitt 4.4.

Bildtagning

Patienten bör tömma blåsan före scanning.

Vid skelettscintigrafi erhålls bilder enligt 3-fas-scintigrafi:

- Flödesbilder tas kort efter injektion för att upptäcka avvikande blodflöde i skelettområdet.
- Bilder av blodansamlingar (vävnadsfas) bör tas omedelbart efter flödesdelen av studien och avslutas inom 10 min efter injicering av markör.
- Fördröjda bilder (skelettfas) tas vanligen 2-5 timmar efter injicering genom helkroppsscanning.

Ytterligare fördröjda (6-24 h) bilder resulterar i ett högre mål-mot-bakgrund-förhållande och kan tillåta en bättre utvärdering av bäckenet om det skymdes av urinblåsans aktivitet på de normala fördröjda bilderna. Det kan underlätta speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller urinretention.

Beroende på indikationen och resultaten av planar scintigrafi kan ytterligare SPECT-tagningar utföras för att bättre karakterisera sjukdomens närvaro, ställe och utbredning.

För kardiologisk avbildning förvärvas plana helkropps bilder 2 till 3 timmar efter injektionen och kompletteras med plana centrerade bröstbilder. Det rekommenderas att man utför SPECT-bilder från bröstet i alla fall med positiv planar scintigrafi i hjärtområdet för att:

- undvika överlappning av benupptag;
- skilja blodpoolaktivitet från myokardiell aktivitet;
- bedöma den regionala fördelningen av myokardiskt upptag av technetium (^{99m}Tc)-butedronat, särskilt i den interventrikulära septum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater, mot hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon substans som ingår i det radioaktivt märkta läkemedlet.

4.4 Varningar och försiktighet

Möjliga överkänslighets- eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppträder måste administreringen av läkemedlet omedelbart avslutas och intravenös behandling inledas. För att omedelbara åtgärder ska kunna vidtas i en nödsituation bör nödvändig medicinsk utrustning, såsom endotrakeal slang och ventilator finnas omedelbart tillgänglig.

Individuell nytta-riskmotivering

För varje patient måste den sannolika nyttan av strålningsexponeringen kunna motiveras. Den aktivitet som administreras ska i varje enskilt fall hållas så låg som det rimligen går för att uppnå den nödvändiga informationen.

Nedsatt njurfunktion

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas hos dessa patienter då ökad strålningsexponering är möjlig (se avsnitt 11).

Pediatrisk population

Se avsnitt 4.2 för information om användning hos pediatrisk population.

Den nödvändiga indikationen bör noga övervägas då den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Hos spädbarn och barn bör hänsyn tas till den relativt högre strålningsexponeringen riktad mot rörbenens ändar särskilt i det växande skelettet.

Patientförberedelse

Patienten ska ges ordentligt med vätska före undersökningen inleds och uppmanas tömma blåsan just före bildtagningen och så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att bildkvaliteten ska förbättras och stråldosen till blåsväggen minskas.

För att undvika ansamling av spårämnet i muskulaturen bör patienten avrådas från fysisk ansträngning efter injektionen till dess att tillfredsställande bilder har erhållits.

Tolkning av hjärtbilder

Resultaten ska alltid tolkas i ett brett kliniskt sammanhang. Kardialt upptag av (^{99m}Tc)-butedronat utvärderas med hjälp av en semikvantitativ visuell klassificeringsmetod i förhållande till upptag i ben (revben) vid 3 timmar (Perugini-grad). Visuella grader som är större än eller lika med 2 på plana eller SPECT-bilder klassificeras som ATTR-positiva och grader som är mindre än 2 som ATTR-negativa. Grad 2 eller 3 tyder på ATTR-amyloidosis, men någon grad av (^{99m}Tc)-butedronat myokardiskt upptag kan ibland ses vid AL-amyloidosis. Därför bör (^{99m}Tc)-butedronat scintigrafi alltid tolkas i samband med undersökning genom immunofixering i serum och urin och analyser av fria lätta kedjor i serum.

Kardiell (^{99m}Tc)-butedronat scintigrafi kan vara falskt negativ för vissa ATTR-genmutationer (Phe64Leu-mutation).

Onormal och diffus hyperfixering av hjärtat kan ses vid nyligen inträffad omfattande hjärtinfarkt, alkoholisk kardiomyopati, kardiotoxicitet orsakad av adriamycin, perikardit, perikardiella tumörer och hyperkalcemi.

Efter proceduren

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor måste begränsas under studien.

Särskilda varningar

Vårdslös eller oavsiktlig subkutan tillförel av teknetium (^{99m}Tc)-butedronatlösning bör undvikas eftersom perivaskulär inflammation har rapporterats efter administrering av teknetium (^{99m}Tc)-bisfosfonater.

Teceos innehåller 3,2 mg natrium per injektionsflaska. Efter radiomärkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc), beroende på tiden då injektionen administreras, kan emellertid natriuminnehåll per patient i vissa fall vara större än 1 mmol (23 mg) per dos. Detta bör beaktas hos patienter på låg natriumdiet.

Försiktighetsåtgärder avseende miljöfara, se avsnitt 6.6

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Liksom vid tillförel av övriga bisfosfonater måste följande potentiella interaktioner beaktas. Minskat upptag av spårämnen i skelettet observeras under behandling med bisfosfonater eller denosumab på grund av konkurrens, och med kabozantinib på grund av interaktion med osteoblastfunktionen.

Ett ökat upptag av spårämnen i bröstet rapporteras hos prostatacancerpatienter med gynecomasti efter androgen deprivationsbehandling (bicalutamid, östrogener).

En ökning av det radioaktiva spårämnet utanför skelettet har också rapporterats i samband med följande preparat:

- läkemedel som innehåller järn,
- akut tillförel av bisfosfonater,
- flera cytostatiska och immunosuppressiva läkemedel,
- antacida som innehåller aluminium,
- röntgenkontrastmedel,
- antibiotika,
- antiinflammatoriska substanser,
- injektioner av kalciumglukonat,
- heparinkalcium,
- epsilon-aminokapronsyra,
- hematopoetiska tillväxtfaktorer,
- nifedipin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När det är nödvändigt att ge radioaktiva läkemedel till en kvinna i fertil ålder ska man alltid fråga kvinnan om hon är gravid. Vid osäkerhet om huruvida hon är gravid eller inte (om kvinnan haft utebliven menstruation, om menstruationen är mycket oregelbunden, osv.) ska alternativa tekniker som inte medför joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

Graviditet

Radionuklidbehandlingar av gravida kvinnor innebär också stråldoser till fostret. Endast nödvändiga undersökningar bör därför utföras under graviditet om de sannolika fördelarna överstiger riskerna som modern och fostret utsätts för. Tillförsel av 700 MBq teknetium (^{99m}Tc)-butedronat till en patient ger en dos till livmodern på 4,3 mGy.

Amning

Före administrering av en radioaktiv medicinsk produkt till en ammande moder bör det övervägas om administreringen av radioisotopen kan uppskjutas till dess att modern har upphört med amning samt om man, med tanke på utsöndringen av aktivitet i bröstmjölk har gjort det mest lämpliga valet av radiofarmaka. Om administreringen anses nödvändig, bör amningen avbrytas under 4 timmar och den utpumpade mjölken kasseras. Nära kontakt med spädbarn ska begränsas under denna period.

Fertilitet

Effekten av administrering av teknetium (^{99m}Tc)-butedronat på fertiliteten är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har klassificerats enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Immunsystemet: Överkänslighet: Mycket sällsynta (<1/10 000)

Magtarmkanalen: illamående: Mycket sällsynta (<1/10 000)

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad: utslag, klåda: Mycket sällsynta (<1/10 000)

Allmänna sjukdomar och tillstånd vid administreringsstället: värmevallningar: Mycket sällsynta (<1/10 000)

I samband med användningen av liknande bisfosfonater har fall beskrivits i litteraturen där hudutslag har förekommit (4-24 timmar efter administreringen av injektionen) och klåda, värmevallningar under administreringen av injektionen samt illamående. Med Teceos har sådana reaktioner observerats mycket sällan (hos ca 1 av 1 miljon injektioner).

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter.

Då den effektiva dosen är 3,4 mSv när den största rekommenderade aktiviteten 700 MBq administreras, förväntas biverkningar orsakade av stråldosen uppträda med liten sannolikhet på grund av de låga stråldoser som påförs.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid en strålöverdos med teknetium (^{99m}Tc)-butedronat bör den av patienten absorberade dosen om möjligt minskas genom att utsöndringen av radionukliden från kroppen ökas med forcerad diures och täta blåstömningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka, skelett, ATC- kod: V09BA04

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar verkar teknetium (^{99m}Tc)-butedronat inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet:

Uppgifter från flera försök med sammanlagt mer än 500 patienter visade att den diagnostiska prestandan för diagnos av amyloidos av TTR-typ är konsekvent. Det positiva prediktiva värdet av (^{99m}Tc)-butedronat var mellan 89,7 - 96,0 och det negativa prediktiva värdet var mellan 86,2 - 98,6 med olika kombinationer av patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

De första minuterna efter injektionen fördelas aktiviteten till mage och njurar. Fortsatt clearance från dessa rum visar sig genom aktivitetsansamling i skelettet. Blodclearance kan beskrivas som en tvåfaskkurva med halveringstiden för första fasen $T_1 = 15$ minuter och för andra fasen $T_2 = 100$ minuter. Jämfört med andra bisfosfonater är teknetium (^{99m}Tc)-butedronat det som är minst plasmaproteinbundet.

Initialt efter injektionen ses en relativt hög plasmaaktivitet följt av snabbt blodclearance. Reaktionen skulle kunna förklaras av en reabsorptionsprocess i njurarna.

Upptag i organ

Skelettscintigrafi är en känslig men ospecifik diagnostisk metod. Ansamlingen i skelettet är beroende av blodtillförsel och grad av osteogenes.

Eliminering

Jämfört med andra bisfosfonater utsöndras en mindre aktivitetsmängd i urinen. Därför deponeras en större mängd teknetium (^{99m}Tc)-butedronat i skelettet med maximum 1 timme efter injektionen. Denna nivå förblir konstant i flera timmar. Det oförändrade komplexet elimineras via njurarna. Cirka 1 timme efter injektionen utsöndras 30 % av administrerad aktivitet i urinen. Vid rekommenderad dosering påverkas inte elimineringsprocessen av mängden omärkt butedronat. Utsöndringen via lever och tarmar är försumbar.

Halveringstid

Hos friska personer har en helkroppsretention på 40 ± 4 % teknetium (^{99m}Tc)-butedronat uppmätts. Detta värde ökade vid utspridda metastaser, primär hyperparatyreos och osteoporos.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos personer med nedsatt njurfunktion har inte karakteriserats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Detta medel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administration. Mutagenitetsstudier och långfristiga carcinogenicitetsstudier har inte genomförts.

I toxicitetsstudier med upprepad exponering på råttor och beaglehundar orsakade humandosen ingen skada på djuren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTERNATRIUMHYDROXID

6.1 Förteckning över hjälpämnen

N-(4-aminobensoyl)-L-glutaminsyra. mononatriumsalt
tenn(II)oxid
natriumhydroxid för att justera pH

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 12.

Lösningar som innehåller kolhydrat får under inga omständigheter användas till utspädning (t.ex. glukos, levulos) och injektionen får inte ges genom långsam infusion av vätska som innehåller sådana lösningar. Liksom vid användning av andra bisfosfonater gäller att det diagnostiska värdet av undersökningen i sådana fall kan sjunka avsevärt eftersom benvävnadens upptag minskar dramatiskt till förmån för massiv renal visualisering.

6.3 Hållbarhet

13 månader

Utgångsdatum är utmärkt på varje injektionsflaska och på den yttre förpackningen.

Efter radioaktiv märkning, förvara vid högst 25°C och använd inom 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara produktkombinationen vid högst 25°C.

Förvaringsanvisning för läkemedlet efter radioaktiv märkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radiofarmaka bör ske i enlighet med lokala föreskrifter för radioaktiva ämnen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml injektionsflaska (*European Pharmacopoeia*, färglös av typ I-glas) försluten med en gummipropp och aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlek: 5 flerdos injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, transport och avfallshantering omfattas av bestämmelser och/eller kräver tillämpliga tillstånd från behöriga myndigheter.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålnings säkerhetskrav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för användning vid beredning av teknetium (^{99m}Tc)-butedronatlösning och får inte administreras direkt till patienten utan föregående beredning.

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan skadas vid beredningen av detta preparat får den inte användas.

Administreringen av läkemedlet bör genomföras på ett sådant sätt att risken för kontaminering av läkemedelsprodukten och bestrålning av användarna minimeras. Användning av adekvat skydd är obligatorisk.

Innehållet i produktkombinationen är inte radioaktivt före produkten har beretts, men efter tillsats av natriumperteknetatlösning (^{99m}Tc) måste den slutliga produkten hållas tillräckligt skyddad.

Vid användning av radiofarmaka kan extern strålning eller kontaminering orsakad av urin, kräkningar eller andra sekret utgöra en fara för andra. Åtgärderna måste därför följa nationella strålsäkerhetsbestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
F-91192 Gif sur Yvette Cedex

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11229

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29/11/1993

Datum för den senaste förnyelsen: 18/08/2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.09.2023

11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) framställs med en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator. När den sönderfaller genererar den gammastrålning med en genomsnittlig energinivå på 140 keV och halveringstiden för teknetium (^{99m}Tc) är 6 timmar. Eftersom halveringstiden för teknetium (^{99m}Tc) är lång, $2,13 \times 10^5$ år kan den anses vara stabil.

Data som presenteras i tabellen nedan är från internationella strålskyddskommissionens (ICRP) publikation 128 om fosfonater och de har beräknats genom att använda följande antaganden:

Produkten ackumuleras främst i skelettet och i mindre utsträckning i njurarna och den utsöndras via njurarna. Förmodligen ackumuleras 0,5 av den injicerade aktiviteten i skelettet med en 15 minuters halveringstid och kvarstår där med halveringstider på 2 timmar (0,3) och 3 dagar (0,7). Hos barn ackumuleras aktiviteten huvudsakligen i längdtillväxtzonerna.

Akkumuleringen i njurarna är 0,02 där retentionen är densamma som i hela kroppen och halveringstiderna (fraktionerad retention) är 0,5 timmar (0,3), 2 timmar (0,3) och 3 dagar (0,4).

Stråldos (normalt upptag)

ORGAN	ABSORBERAD DOS PER ADMINISTRERAD ENHETSAKTIVITET (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Benytor	0,034	0,015	0,0é”	0,038	0,082
Hjärna	0,0017	0,0020	0,0028	0,0042	0,0059
Bröst	0,00069	0,00086	0,0013	0,0021	0,0040
Gallblåsa	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Mag-tarmkanal					
Mage	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Tunntarm	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Kolon	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Övre tjocktarmen	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Nedre tjocktarmen	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Hjärta	0,0012	0,0015	0,0022	0,0033	0,0059
Njurar	0,0072	0,0087	0,012	0,018	0,031
Lever	0,0012	0,0016	0,0024	0,0036	0,0064
Lungor	0,012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Muskler	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Matstrupe	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Äggstockar	0,0036	0,0045	0,0065	0,0086	0,012
Bukspottkörtel	0,0016	0,0020	0,0030	0,0045	0,0079
Röd benmärg	0,0059	0,0054	0,0088	0,017	0,036
Hud	0,00099	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Mjälte	0,0014	0,0018	0,0027	0,0044	0,0077
Testiklar	0,0024	0,0033	0,0054	0,0075	0,010
Tymus	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Sköldkörtel	0,0013	0,0015	0,0022	0,0034	0,0054
Urinblåsans vägg	0,047	0,059	0,087	0,11	0,13
Livmoder	0,0062	0,0075	0,011	0,014	0,018
Andra organ	0,0019	0,0023	0,0034	0,005	0,0077
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

Den effektiva dosen som erhålls av administrering av en (största rekommenderad) aktivitet på 700 MBq teknetium (^{99m}Tc)-butedronat för en frisk vuxen som väger 70 kg är ca 3,4 mSv.

För en administrerad aktivitet på 700 MBq är den normala stråldosen till målorganet (ben) 23,8 mGy och den normala stråldosen till det kritiska organet (blåsväggen) är 32,9 mGy.

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Uppdragning ska ske under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får aldrig öppnas. Lösningarna ska dras upp genom proppen med hjälp av en spruta för engångsbruk, som är försedd med lämpligt skyddshölje och en steril nål för engångsbruk, eller med hjälp av ett automatiskt applikationssystem.

Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

Beredningsmetod

Beredningsförfarande för teknetium (^{99m}Tc)-butedronat

TECEOS är en produktkombination för tillverkning av teknetium (^{99m}Tc)-butedronat. Produktkombinationen innehåller steril, pyrogenfri frystorkad produkt i vacuum.

Produkten ska användas efter rekonstituering genom tillsats av isotoniskt natriumperteknetat (^{99m}Tc), som tillåter beredning av teknetium (^{99m}Tc)-butedronatlösning.

Ta en flaska från satsen och placera den i lämpligt skyddshölje av bly.

Använd en injektionsspruta till att via gummiproppen tillsätta 2-10 ml natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning vars radioaktivitet varierar från 370 till högst 11100 MBq, som en funktion av volymen. Natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösningen ska överensstämma med specifikationerna i Europafarmakopén.

Använd inte luftnings-kanyl eftersom innehållet ligger under vakuum.

Skaka i 5 minuter.

Teknetium (^{99m}Tc)-butedronatlösningen som erhålls är en klar och färglös lösning utan synliga partiklar med ett pH mellan 6,5 och 7,5.

Lösningens klarhet efter beredning, pH, radioaktivitet och gammaspektrum bör kontrolleras innan lösningen används.

Flaskan får aldrig öppnas och skall förvaras inuti sitt skyddshölje av bly. Lösningen skall dras ut aseptiskt via proppen med en steril blyskyddad injektionsspruta.

Kvalitetskontroll

Radiokemisk renhet kan kontrolleras för det slutliga radiomärkta preparatet enligt någon av följande metoder:

Metoder

Tunnskiktskromatografi (TLC) eller stigande papperskromatografi

Tunnskiktskromatografi (TLC)

Material och reagenser

1. Kromatografmedium: två fiberglasplattor A och B belagda med kiselgel (ITLC-SG 2.5 x 20 cm) som tidigare upphettats till 110 °C i 10 minuter och sedan avvalnats till rumstemperatur före användning.

Rita upp en tunn linje, appliceringslinjen, 2 cm från nedre kanten på varje platta. Rita en tunn linje, lösningsmedelslinjen, 15 cm från appliceringslinjen.

2. Rörliga faser:

A: 1 M natriumacetatlösning

B: Metyletylketon

3. Kromatografbehållare
Två glasbehållare A och B av lämplig storlek med tättslutande lock.

4. Övrigt
Tång, injektionssprutor, nålar, lämplig räknestrutning

Förfarande

1. Placera i kromatografikärl A tillräcklig mängd rörlig fas A och i kromatografikärl B tillräcklig mängd rörlig fas B. Låt stabiliseras i cirka 30 minuter.
2. Använd en spruta med en nål och placera en liten fläck av lösningen som ska testas på "startlinjen" på varje remsa.
Agera snabbt för att undvika att lösningen förstörs.
3. Använd tång och placera båda remsorna i motsvarande kromatografikärl som innehåller den mobila fasen och stäng locket. Låt lösningsmedlet rinna upp till "lösningsmedelsfronten".
4. Avlägsna remsorna från kärnen med en tång och låt dem lufttorka.
5. Bestäms radioaktivitetsfördelningen med hjälp av en lämplig strålningsdetektor.
Mät radioaktiviteten i varje fläck genom att integrera toppvärdena (spetsarna).
I den rörliga fasen A: det hydrolyserade (^{99m}Tc) Rf-värdet är 0.
I den rörliga fasen B: det fria (^{99m}Tc) Rf-värdet är 1.
6. Beräkning

$$\text{Koncentrationen fritt } (^{99m}\text{Tc}) (\%) = \frac{\text{Fläckens radioaktivitet i Rf 1} \times 100}{\text{Den totala radioaktiviteten i remsa B}}$$

$$\text{Koncentrationen hydrolyserat } (^{99m}\text{Tc}) (\%) = \frac{\text{Fläckens radioaktivitet i Rf 0} \times 100}{\text{Den totala radioaktiviteten i remsa A}}$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronat} = 100 \% - [\% \text{ fritt } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolyserat } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. (^{99m}Tc)-butedronats procentuella koncentration ska vara minst 95 %, den fria (^{99m}Tc) procentuella koncentrationen högst 2,0 % och den hydrolyserade (^{99m}Tc) procentuella koncentrationen högst 2,0 %.

Stigande papperskromatografi

Material och reagenser

1. Kromatografisystem
Kromatografisystem A:
Medium A: Whatman 31 ET-typ (2.5 x 20 cm)
Rörlig fas A: 1 M natriumkloridlösning

Kromatografisystem B:
Medium B: Whatman 1-typ (2.5 x 20 cm)
Rörlig fas B: metyletylketon

Rita upp en tunn linje, appliceringslinjen, 2 cm från nedre kanten på varje platta. Rita en tunn linje, lösningsmedelslinjen, 10 cm från appliceringslinjen.
2. Kromatografbehållare
Två glasbehållare av lämplig storlek med tättslutande lock.

3. Övrigt
Tång, injektionssprutor, nålar, lämplig räkneutrustning

Förfarande

1. Placera i kromatografikärl A tillräcklig mängd rörlig fas A och i kromatografikärl B tillräcklig mängd rörlig fas B. Låt stabiliseras i cirka 30 minuter.
2. Använd en spruta med en nål och placera en liten fläck av lösningen som ska testas på ”startlinjen” på båda remsorna.
Agera snabbt för att undvika att lösningen förstörs.
3. Använd tång och placera båda remsorna i motsvarande kromatografikärl som innehåller den mobila fasen och stäng locket. Låt lösningsmedlet rinna upp till ”lösningsmedelsfronten”.
4. Avlägsna remsorna från kärnen med en tång och låt dem lufttorka.
5. Bestäms radioaktivitetsfördelningen med hjälp av en lämplig strålningsdetektor.
Mät radioaktiviteten i varje fläck genom att integrera toppvärdena (spetsarna).
I kromatografisystemet B, är det fria (^{99m}Tc) Rf-värdet 1 och i kromatografisystemet A: är det hydrolyserade (^{99m}Tc) Rf-värdet 0.

6. Beräkning

$$\text{Koncentrationen fritt } (^{99m}\text{Tc}) (\%) = \frac{\text{Fläckens radioaktivitet i Rf 1} \times 100}{\text{Den totala radioaktiviteten i remsa B}}$$

$$\text{Koncentrationen hydrolyserat } (^{99m}\text{Tc}) (\%) = \frac{\text{Fläckens radioaktivitet i Rf 0} \times 100}{\text{Den totala radioaktiviteten i remsa A}}$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronat} = 100 \% - [\% \text{ fritt } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolyserat } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Teknetium(^{99m}Tc)-butedronats procentuella koncentrationen ska vara minst 95 %, den fria (^{99m}Tc) procentuella koncentration högst 2,0 % och den hydrolyserade (^{99m}Tc) procentuella koncentrationen högst 2,0 %.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.fimea.fi.