

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ceretec Stabilised 0,5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 0,5 mg exametazim.

Ceretec Stabilised rekonstitueras med natriumperteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) injektion för beredning av teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim injektion.

Radioisotopen ingår inte i beredningssatsen.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Innan beredning innehåller produkten 1,77 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Vitt pulver.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter märkning med natriumperteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) injektion är lösningen med teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim avsett för vuxna för:

Neurologi

Användning vid *Single-photon emission computed tomography* (SPECT). Vid SPECT undersökningar av blodflödet i hjärnan är målet med undersökningen att diagnostisera abnormiteter av regionalt cerebralt blodflöde, inklusive;

- Bedömning av regionala cerebrala blodflödesavvikelser hos vuxna patienter med sjukdomar i centrala nervsystemet
- lateralisation och lokalisering av epileptogena foci före kirurgiska ingrepp;
- utvärdering av patienter med misstänkt demens;

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vuxna:

- 555-1110 MBq genom direkt intravenös injektion.

Vanligtvis görs endast en diagnostisk undersökning.

#### Pediatrisk population

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazim lösning med koboltklorid rekommenderas inte för användning hos barn. Säkerhet och effektivitet hos koboltlösningen har inte undersökts hos barn och ungdomar.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

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

#### Administreringssätt

Detta läkemedel ska beredas före administrering till patient. För instruktioner om beredning av läkemedlet innan användning, se avsnitt 12. För förberedelse av patienten, se avsnitt 4.4.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Möjligheten för överkänslighet inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska alltid övervägas. Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar ska administreringen av läkemedlet genast upphöra och intravenös behandling sättas in vid behov. För att möjliggöra omedelbar hantering i akutsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning, såsom endotrakealtub och respirator, finnas tillgängliga.

#### Gäller endast återinjicerade Ceretec-märkta leukocyter

Vid förberedande av teknetium-99m-märkta leukocyter är det viktigt att cellerna tvättas rent från sedimentationsämnen före återinjicering i patienten, då material som används vid cellseparation kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

#### Individuell nytta-riskbedömning

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

#### Förberedelse av patienten

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

#### Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 12 timmarna efter injektionen.

#### Specifika varningar

Beroende på när injektionen administreras kan mängden natrium som ges till patienten i vissa fall överstiga 1 mmol. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts och inga interaktioner med andra läkemedel har hittills rapporterats.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga tillgängliga data om användning av detta preparat vid graviditet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts.

Vid radionuklidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för stråldoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar bör därför utföras under graviditet, när de sannolika fördelarna överstiger de risker som modern och fostret utsätts för.

##### Amning

Innan radiofarmaka administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att vänta med administrering av radionuklid tills modern har slutat att amma övervägas, samt vilket preparat som är det lämpligaste med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjölk. Om administrering anses vara nödvändig ska amningen avbrytas under 12 timmar och den utsöndrade bröstmjölken kasseras. Nära kontakt med spädbarn bör också undvikas under de första 12 timmarna efter injektionen.

##### Kvinnor i fertil ålder

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har rapporterats.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningsfrekvens definieras enligt följande:

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

##### **Immunsystemet**

Ingen känd frekvens: Överkänslighet inklusive hudutslag, erytem, urtikaria, angioödem, klåda

Gäller endast återinjicerade Ceretec-märkta leukocyter:

Ingen känd frekvens: Överkänslighet inklusive hudutslag, erytem, urtikaria, angioödem, klåda, anafylaktoid reaktion eller anafylaktoid chock

##### **Nervsystemet**

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel, parestesi

##### **Blodkärl**

Ingen känd frekvens: Värmevallning

### **Magtarmkanalen:**

Ingen känd frekvens: Illamående, kräkningar

### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Ingen känd frekvens: Asteniska tillstånd (t ex sjukdomskänsla, trötthet)

Exponering för joniserande strålning kan ha samband med uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen vid administrering av (den maximalt rekommenderade) aktiviteten 1110 MBq till en vuxen som väger 70 kg är ca 10,3 mSv, förväntas dessa biverkningar inträffa med låg sannolikhet.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala.

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Vid överdosering av radiofarmaka kan aktiv stimulering av frekvent urinering och tarmtömning vara en åtgärd för att minska den absorberade dosen.

# **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka

ATC-kod: V09AA01

På grund av de låga koncentrationer som administreras förväntas inga farmakodynamiska effekter av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazim.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Teknetium (<sup>99m</sup>Tc)-komplexet i den aktiva ingrediensen är oladdat, lipofilt och har tillräckligt låg molekylvikt för att passera blod-hjärnbarriären. Det elimineras snabbt ur blodet efter intravenös injektion. Upptag i hjärnan är maximalt 3,5-7,0 % av injicerad dos inom en minut från injektionen. Upp till 15 % av den cerebrala aktiviteten avlägsnas från hjärnan 2 minuter efter injektionen och efter detta är aktivitetsförlusten mycket liten under de efterföljande 24 timmarna förutom fysikaliskt sönderfall av teknetium (<sup>99m</sup>Tc). Aktiviteten som inte hänförs till hjärnan distribueras i hela kroppen, speciellt i muskler och mjuk vävnad. Ca 20 % av den injicerade dosen utsöndras genom det hepatobiliära systemet. Ca 40 % av den injicerade dosen utsöndras genom njurarna och urin under 48 timmar efter injektionen och resulterar i reduktion av bakgrundsaktiviteten i muskel- och mjukvävnader.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen ytterligare relevant, preklinisk säkerhetsinformation för exametazim än vad som nämnts i övriga delar av produktresumén.

Det finns inga indikationer om att den totala toxicitetsprofilen av den stabiliserade formuleringen av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazim skiljer sig signifikant från den icke-stabiliserade formuleringens.

Mutagenicitetsstudier *in vitro* indikerar att den stabiliserade formuleringen av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazim är svagt mutagen i Ames (bakteriell mutation) test, kromosomtest i humana lymfocyter och lymfom-tymidinkinasprov på mus. Den stabiliserade formuleringen har inte funnits vara mutagen i två *in vivo* prov (mikrokärntest på benmärg hos råtta och mikrokärntest på lever hos råtta).

Vid sådana mängder som finns i stabiliserat teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazimpreparat har kobolt (II) joner eller koboltkomplex inga kända biverkningar och elimineras snabbt från cirkulationen.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Ceretec komponent:*

Natriumklorid

Stannokloriddihydrat

*Koboltstabiliseringslösning:*

Koboltdikloridhexahydrat

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Produktens hållbarhet är 52 veckor från tillverkningsdagen.

Den rekonstituerade produkten ska injiceras inom 6 timmar efter beredning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

Förvaras i enlighet med nationella regler för radioaktivt material.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produktens frystorkade komponent levereras i glasflaska försluten med propp av klorobutylgummi och kapsyl av metall. Koboltstabiliseringslösningen levereras i glasflaska med propp av klorobutylgummi och kapsyl av metall.

Förpackningarna innehåller 2 eller 5 flaskor av vardera komponenten.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Allmän varning

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

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

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för beredning av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)exametazim injektion och ska inte administreras direkt till patienten utan att först beredas.

För instruktioner gällande beredning av läkemedlet innan administrering, se avsnitt 12. Om injektionsflaskan skadas vid beredningen av detta preparat ska den inte användas. Administrering ska ske så att risken för kontaminering av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användarna, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Innehållet i beredningssatsen är inte radioaktivt före beredning. Efter tillsats av natriumperteknetat (<sup>99m</sup>Tc) måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

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

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

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GE Healthcare AS  
P.O.Box 4220 Nydalen  
NO-0401 Oslo  
Norge

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16452

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2001-06-29/2006-06-29

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-12-06

## 11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) framställs med hjälp av en ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ )-generator och sönderfaller genom emission av gammastrålning med en medelenergi på 140keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), som med tanke på den långa halveringstiden på  $2,13 \times 10^5$  år kan betraktas som kvasistabil.

Enligt ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) är de uppskattade, absorberade stråldoserna i olika organ efter administrering av teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim till vuxna som följer:

| Målorgan               | Absorberad stråldos<br>per enhet av tillförd aktivitet (mGy/MBq)<br>Vuxen |      |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------|
| Binjurar               | 0,0053                                                                    | 18,1 |
| Urinblåsa              | 0,023                                                                     |      |
| Benytor                | 0,0051                                                                    |      |
| Hjärna                 | 0,0068                                                                    |      |
| Bröst                  | 0,0020                                                                    |      |
| Gallblåsa              | 0,018                                                                     |      |
| Magtarmkanalen         |                                                                           |      |
| Magsäck                | 0,0064                                                                    |      |
| Tunntarm               | 0,012                                                                     |      |
| Tjocktarm              | 0,017                                                                     |      |
| Övre tjocktarm         | 0,018                                                                     |      |
| Nedre tjocktarm        | 0,015                                                                     |      |
| Hjärta                 | 0,0037                                                                    |      |
| Njurar                 | 0,034                                                                     |      |
| Lever                  | 0,0086                                                                    |      |
| Lungor                 | 0,011                                                                     |      |
| Muskler                | 0,0028                                                                    |      |
| Matstrupe              | 0,0026                                                                    |      |
| Äggstockar             | 0,0066                                                                    |      |
| Bukspottkörtel         | 0,0051                                                                    |      |
| Röd benmärg            | 0,0034                                                                    |      |
| Hud                    | 0,0016                                                                    |      |
| Mjälte                 | 0,0043                                                                    |      |
| Testiklar              | 0,0024                                                                    |      |
| Tymus                  | 0,0026                                                                    |      |
| Sköldkörtel            | 0,026                                                                     |      |
| Livmoder               | 0,0066                                                                    |      |
| Övriga organ           | 0,0032                                                                    |      |
| Effektiv dos (mSv/MBq) | <b>0,0093</b>                                                             |      |

Den effektiva dosen som uppkommer vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 1110 MBq för en vuxen som väger 70 kg är ca 10,3 mSv. För en administrerad aktivitet på 740 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (hjärnan) 5,0 mGy och den typiska stråldosen / doserna till det kritiska organet (njurarna) är 25,2 mGy.

Biodistributionen och därmed strålningsexponeringen av teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim ändras inte signifikant genom koboltstabiliseringen *in vitro*.

## 12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredning ska ske under aseptiska förhållanden. Desinficering av injektionsflaskornas gummipropp måste ske innan perforering. Lösningen ska dras upp genom gummiproppen med en steril engångsnål och steril engångsspruta som ska placeras i lämpligt strålskydd eller ett validerat automatiskt beredningssystem. Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

### Metod för beredning av koboltstabiliserat teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim för intravenös injektion:

Använd genomgående aseptisk teknik

1. Placera exametazimflaskan i en skyddsbehållare och desinficera gummiproppen med en isopropylalkoholtork.
2. Använd 10 ml spruta och tillsätt till den skyddade exametazimflaskan 5 ml av sterilt eluat från en teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) generator (se Anmärkningar 1-6). Innan sprutan dras ur flaskan, dra ut 5 ml av gasen som finns ovanför lösningen för att normalisera trycket i flaskan. Skaka den skyddade flaskan i 10 sekunder så att pulvret löses fullständigt.
3. Mellan 1 och 5 minuter efter rekonstitueringen tillsätts 2 ml av koboltstabiliseringslösningen till den skyddade flaskan med en 3 ml spruta. Innan sprutan dras ut ur flaskan, dra ut 2 ml av gasen som finns ovanför lösningen för att normalisera trycket i flaskan. Skaka den skyddade flaskan i 10 sekunder så att blandningen löses fullständigt.
4. Mät den totala radioaktiviteten och beräkna volymen som ska injiceras.
5. Fyll i märkningsetiketten och sätt fast på flaskan.
6. Använd den stabiliserade produkten inom 6 timmar efter rekonstituering. Individuella patientdoser kan förvaras aseptiskt i försluten spruta om nödvändigt (se Anmärkning g).
7. Kassera allt oanvänt material.

### *Anmärkningar*

- a) Rekonstituera med nyligen eluerat eluat från teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) generator för högsta radiokemiska renhet.
- b) Eluat från teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) generator måste användas inom 2 timmar från elueringen från en generator som redan har eluerats de föregående 24 timmarna.
- c) 0,37-1,11GBq teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) kan tillsättas i flaskan.

- d) Före tillredning kan generatoreluatet justeras till korrekt radioaktiv koncentration (0,37-1,11 GBq i 5 ml) genom utspädning med natriumklorid injektionsvätska, lösning.
- e) Perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) som överensstämmer med specifikationerna som beskrivits av USP och BP/Ph.Eur.Monografin för natriumperteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) injektionsvätska, lösning ska användas.
- f) Teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) exametazimlösning som stabiliserats med kobolt är svagt halmfärgad och dess pH är inom området 5,0-8,0.
- g) När stabiliserade teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) exametazimlösningar förs över till sprutor för individuella patienter, måste en liten mängd av den gas som finns ovanför lösningen dras ut ur flaskan in i sprutan efter det att lösningen förts över, för att säkerställa att ingen lösning finns kvar i kanylen före administrering till patienten.
- h) Hållbarheten av rekonstituerad Ceretec-komponent utan tillsats av koboltstabiliserare är endast 30 minuter.

### Kvalitetskontroll

Tre potentiella radiokemiska föroreningar kan finnas i bruksfärdig teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim injektionsvätska. Dessa är sekundära teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazim komplex, fritt perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) och reducerat hydrolyserat teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ). En kombination av två kromatografiska system är nödvändig för bestämning av injektionsvätskans radiokemiska renhetsgrad.

10-20  $\mu\text{l}$  av injektionsvätskan appliceras med kanyl ca 2,5 cm från kortsidan på två GMCP (Glass Microfiber Chromatography Paper)-SA (Silic Acid)-remsor (2 cm ( $\pm 2$  mm) x 20 cm). Remsorna placeras sedan omedelbart i två kromatografikärl, det ena med butan-2-on och det andra med 0,9 % natriumkloridlösning (1 cm djup nyberedd lösning). Då kromatogrammen utvecklats 14 cm, tages remssorna ur kärlen och lösningsfronterna märks ut. Låt remssorna torka, klipp itu och mät aktiviteten från vardera delen med hjälp av lämplig utrustning.

### Tolkning av kromatogram

**System 1** (GMCP-SA:butan-2-on (MEK, metyl-etyl-eton))

Sekundärt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex och reducerat hydrolyserat teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) stannar i utgångsläget på nedersta delen av remsan.

Lipofilt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex och perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) vandrar till  $R_f$  0,8-1,0.

**System 2** (GMCP-SA:0,9% natriumkloridlösning)

Lipofilt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex, sekundärt teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) exametazimkomplex och reducerat hydrolyserat teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) stannar i utgångsläget. Perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) vandrar till  $R_f$  0,8-1,0.

1. Beräkna halten av sekundärt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex plus reducerat-hydrolyserat teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) från System 1 (A %). Beräkna halten av perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) från System 2 (B %).

2. Den radiokemiska renhetsgraden (som procent av lipofilt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex) beräknas enligt

$100 - (A \% + B \%)$  där

A % representerar halten av sekundärt teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )exametazimkomplex plus reducerat-hydrolyserat teknetium ( $^{99m}\text{Tc}$ )

B % representerar halten av perteknetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

En radiokemisk renhetsgrad på minst 80 % kan förväntas under förutsättning att testproverna tagits och analyserats inom 6 timmar efter beredning av den stabiliserade produkten.