

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Beredningssatsen innehåller två olika behållare: injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2.

Injektionsflaska 1 innehåller 0,23 mg tetrofosmin i form av tetrofosmintetrafluoroborat

Injektionsflaska 2 innehåller 2,5 ml natriumvätekarbonatlösning (0,2 M).

För fullständig förteckning över hjälpämnen (se avsnitt 6.1.)

Radionukleiden ingår inte i beredningssatsen.

3 LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Injektionsflaska 1: vitt eller benvitt pulver

Injektionsflaska 2: klar, färglös lösning

För radiomärkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Tetrofosmin ROTOP är avsett för vuxna.
Pediatrisk population (se avsnitt 4.2.)

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosminlösningen som erhålles efter radiomärkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)lösning är avsedd för:

Myokardskintigrafi

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är ett myokardperfusionsmedel avsett som komplement vid diagnos och lokalisering av myokardischemi och/eller infarkt.

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

Bröstskintigrafi

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är avsett som komplement till den initiala bedömningen (t.ex. palpation, mammografi eller andra avbildningsmetoder och/eller cytologi) vid malignitetskaraktärisering av misstänkta bröstlesioner, när samtliga övriga rekommenderade tester varit inkonklusiva.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Dosering kan variera beroende på gammakamerans karakteristika och rekonstruktionsmetoder. Tillförsel av högre aktiviteter än lokala diagnostiska referensnivåer (DRN) ska motiveras.

Rekommenderat aktivitetsintervall för intravenös användning hos en normalviktig (70 kg) vuxen person är vid:

Myokardskintigrafi

För diagnos och lokalisering av myokardischemi (med planar eller SPECT-teknik) och för bedömning av vänster kammars funktion med EKG-gated SPECT, innefattar den vanliga metoden två intravenösa injektioner av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin. Den ena ges efter maximal belastning och den andra i vila. Ordningen för de två injektionerna kan vara antingen vila först och belastning sedan eller tvärtom.

När vilo- och belastningsinjektionerna ges samma dag ska administrerad aktivitet i den andra dosen resultera i en myokardaktivitet som är minst tre gånger högre än restaktiviteten från den första dosen. Det rekommenderade aktivitetsintervallet för den första dosen är 250–400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen, som ges minst 1 timme senare, är 600–800 MBq. Vid undersökningar med EKG-gated SPECT krävs aktiviteter i den övre delen av intervallet.

När vilo- och belastningsinjektionerna ges olika dagar rekommenderas ett aktivitetsintervall på 400–600 MBq för varje dos teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin. Vid undersökning av kraftigare individer (t.ex. personer med bukfetma eller kvinnor med stora bröst) och vid EKG-gated SPECT krävs aktiviteter i den övre delen av intervallet.

Den totala administrerade aktiviteten vid myokardavbildningar i vila och vid belastning ska inte överstiga 1 200 MBq, oavsett om undersökningarna görs på en eller två dagar.

Som komplement vid diagnos och lokalisering av myokardinfarkt är en injektion av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin (250–400 MBq) i vila tillräcklig.

Bröstskintigrafi

Den rekommenderade metoden för diagnos och lokalisering av misstänkta bröstlesioner innefattar en enda intravenös injektion teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin på 500–750 MBq. Injektionen ska företrädesvis ges i en fotven eller på annan plats än i armen på samma sida som den misstänkta bröstlesionen.

Nedsatt njurfunktion

En noggrann bedömning av nytta–riskförhållandet krävs eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering för dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

I allmänhet ska försiktighet iaktas vid val av aktivitetsdos för patienter med nedsatt leverfunktion. Vanligtvis börjar man i nedre delen av doseringsintervallet.

Pediatrik population

Användning för barn och ungdomar ska noga övervägas med avseende på kliniska behov och bedömning av nytta–riskförhållandet för denna patientgrupp. Aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna i EANMs (European Association of Nuclear Medicine) pediatrika doseringskort. Aktiviteten som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas genom att man multiplicerar en baslinjeaktivitet (för beräkning) med de viktberoende koefficienter som anges i nedanstående tabell.

$A \text{ [MBq]} \text{ som ska administreras} = \text{baslinjeaktivitet} \times \text{koefficient}$

Baslinjeaktiviteten är 63 Mbq som canceruppsökande medel. Vid myokardskintigrafi är lägsta och högsta baslinjeaktiviteterna 42 respektive 63 Mbq för tvådagarsprotokollet vid myokardskintigrafi både i vila och vid belastning. För endagsprotokollet vid myokardskintigrafi är baslinjeaktiviteten 28 Mbq i vila och 84 Mbq vid belastning. Lägsta aktivitet vid alla bilddiagnostikundersökningar är 80 Mbq.

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

Bildinsamling

Myokardskintigrafi

Planar eller företrädesvis SPECT-avbildning ska inte påbörjas tidigare än 15 minuter efter injektion.

Varken signifikanta förändringar i myokardkoncentrationen eller signifikant omfördelning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin har påvisats. Bildinsamling kan därför ske upp till minst 4 timmar efter injektion.

Vid planar avbildning tas standardbilderna (anterior, LAO 40°–45°, LAO 65°–70° och/eller vänster lateral).

Bröstskintigrafi

Bröstskintigrafi påbörjas optimalt 5–10 minuter efter injektion med patienten i framstupaläge med bröstet fritt hängande. En specialbänk utformad för nukleärmedicinsk bröstskintigrafi rekommenderas. En lateral bild av det bröst där man misstänker lesioner tas med kameran så nära bröstet som är praktiskt genomförbart.

Patienten placeras därefter om så att en lateral bild av det hängande bröstet på motsatt sida kan tas. Därefter kan en anteriorbild tas med patienten i ryggläge med armen bakom huvudet.

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon komponent i det märkta radioaktiva läkemedlet.
- Graviditet (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighet inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner måste alltid beaktas. Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar ska administrering av läkemedlet omedelbart avbrytas och om det behövs ska intravenös behandling inledas. För att omedelbart kunna vidta åtgärder i nödsituationer ska nödvändiga läkemedel och nödvändig medicinsk utrustning så som endotrakealtub och ventilator vara omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta–riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den administrerad aktivitet ska i varje enskilt fall vara så låg som det rimligen går för att få den diagnostiska information som krävs.

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrik population

Information om läkemedlets användning för barn och ungdomar (se avsnitt 4.2.)

Förberedelse av patienten

För att minska strålningen ska patienten vara väl hydrerad inför undersökningen. Uppmana patienten att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen.

Myokardskintigrafi

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

Bröstskintigrafi

Patienten behöver inte fasta före injektionen.

Tolkning av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin-bilder

Bröstlesioner mindre än 1 cm i diameter upptäcks inte alltid med bröstskintigrafi eftersom teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmins sensitivitet för detektion av dessa lesioner är 36 % i förhållande till histologisk diagnostisering. Ett negativt undersökningsresultat utesluter inte bröstcancer, särskilt vid en så liten lesion.

Tillförlitlighet vid identifiering av axillära lesioner har inte påvisats. Bröstskintigrafi är därför inte avsedd för stadiindelning av bröstcancer.

Särskilda varningar

Vid myokardskintigrafier under belastning ska hänsyn tas till allmänna kontraindikationer och försiktighetsåtgärder i samband med framkallandet av ergometrisk och farmakologisk stress.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill fritt från natrium.

För försiktighet gällande miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Man har inte gjort några formella studier om Tetrofosmin ROTOPs interaktion med andra läkemedel.

Inga interaktioner har dock rapporterats i kliniska studier där teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin har administrerats till patienter som samtidigt fått annan medicinering. Läkemedel som påverkar myokardfunktionen och/eller blodflödet, t.ex. betablockerare, kalciumantagonister eller nitrater, kan

ge upphov till falskt negativa resultat vid diagnos av kranskärlsjukdom. Pågående medicinering ska därför alltid beaktas vid tolkning av scintigrafiresultaten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När man har för avsikt att administrera radioaktiva läkemedel till kvinnor i fertil ålder är det viktigt att fastställa om kvinnan är gravid eller inte. Alla kvinnor med en utebliven menstruation ska antas vara gravida tills motsatsen har bevisats. I tveksamma fall (om kvinnan har haft en utebliven menstruation, om menstruationen är mycket oregelbunden etc.) ska alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

Graviditet

Tetrofosmin ROTOP är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Man har inte gjort några toxicitetsstudier avseende fortplantning på djur med detta läkemedel. Vid radionukleidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för strålningsdoser. Vid administrering av 250 MBq tetrofosmin(^{99m}Tc) under belastning, följt av 750 MBq i vila får man en absorberad dos på 8,1 mGy i uterus. En strålningsdos över 0,5 mGy (motsvarande exponeringen för årsbakgrundsstrålningen) kan betraktas som en potentiell risk för fostret.

Amning

Innan radioaktiva läkemedel administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att avvakta med administreringen av radionukleiden tills kvinnan har upphört med amningen övervägas. Man ska också noga överväga vilken radioaktiva läkemedel som är lämpligast med tanke på att radioaktivitet passerar över i bröstmjölks.

Det är inte känt om teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin passerar över i bröstmjölks. Om administrering anses nödvändigt ska man därför ersätta amningen med modernmjölksersättning under minst 12 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner är inte att förvänta efter användning av detta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är allmänt vedertagna:

Klassificering av organsystem	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Immunsystemet	Ansiktsödem, överkänslighetsreaktion, allergisk reaktion, anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, metallsmak, lukt- och smakstörningar
Blodkärl	Rodnad, hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående, brännande känsla i munnen
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, klåda, erytematösa utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla

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

Eftersom den administrerade substansmängden är mycket låg är det strålningen som orsakar störst risk. Exponering för joniserande strålning är kopplat till uppkomsten av cancer och en risk för utveckling av ärftliga avvikelser.

Vid administrering av den maximala rekommenderade aktiviteten 1 200 MBq är den effektiva dosen 7,3 mSv. Sannolikheten för att dessa biverkningar ska inträffa förväntas därför vara låg.

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 det nationella rapporteringssystemet

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I händelse av att en strålningsöverdos med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin administrerats ska den absorberade dosen till patienten reduceras där det är möjligt. Det gör man genom att öka kroppens utsöndring av radionukleiden genom frekvent miktion och tarmtömning. Det kan vara bra att uppskatta tillförd effektiv dos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, hjärta och kretslopp, teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin, ATC-kod: V09GA02.

Farmakologiska effekter förväntas inte förekomma efter intravenös administrering av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin i rekommenderade doser. Studier på djur har visat att det myokardiella upptaget av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin är linjärt relaterat till blodflödet i kranskärlen, vilket bekräftar komplexets effektivitet som agens vid myokardskintigrafier.

Baserat på klinisk erfarenhet av EKG-gated myokardskintigrafi kan denna metod användas för att kartlägga förändringar (eller stabilitet) i vänsterkammarfunktionen över tid. Tillförlitligheten för sådan seriekartläggning förväntas vara nästan samma som för andra vanliga mättekniker (t.ex. EKG-gated blodpoolsintigrafi).

Begränsade data hos djur visar upptag av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin i brösttumörceller.

Klinisk effekt och säkerhet

(^{99m}Tc) tetrofosmins diagnostiska värde har undersökts i ett flertal studier.

Myokardskintigrafi: I en multicenterstudie med 252 patienter med misstänkt kranskärlsjukdom undersöktes patienterna med bilddiagnostik med Tc-99m tetrofosmin under belastning och i vila. Två separata injektioner av radiospårämnet användes med 4 timmars mellanrum samma dag. Enplansbilder (planar) erhöles. Koronarangiografi användes som referensstandard. Tc-99m tetrofosmin visade

följande värden: sensitivitet 77 %, specificitet 58 %, positivt prediktivt värde 89 % och negativt prediktivt värde 37 %.

Bröstkintigrafi:

I en prospektiv studie med 137 patienter som visat misstänkta lesioner vid mammografi och/eller högupplöst ultraljud var Tc-99m tetrofosmins sensitivitet 90 %, specificitet 80 %, positivt prediktivt värde 71 % och negativt prediktivt värde 93 % för enplansavbildning, respektive 93%, 76%, 68% och 95% för SPECT.

Pediatrik population

Det finns inte så många studier av tillämpningen av Tc-99m hos barn; mestadels handlar det om medfödda hjärtfel och Kawasakis sjukdom. Proyo m.fl. presenterade en fallstudie med en 14-årig pojke vars hjärtmuskelbrygga under stress påvisades med koronarangiografi och bekräftades med myokardskintigrafi med 430 MBq (^{99m}Tc) tetrofosmin i vila och under fysisk belastning. Författarna drar slutsatsen att hjärtmuskelbrygga är en sällsynt och viktig differentialdiagnos vid anginaliknande smärta hos barn utan hypertrofisk kardiomyografi. Ekman-Joelsson m.fl. rapporterade resultaten från myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin 4 till 15 år efter kirurgi av 12 patienter med lungatresi. Undersökningen visade perfusionsdefekter hos 9 av de 12 barnen. Mostafa m.fl. bekräftade att Tc-99m tetrofosmin är en precis icke-invasiv diagnostisk teknik för att påvisa avvikelser i myokardperfusionen hos patienter med Kawasakis sjukdom samt före och efter koronar-bypass. Kashyap m.fl. utvärderade genomförbarhet och resultat av myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin eller tallium (Tl-201) under belastning hos 84 barn med Kawasakis sjukdom. Författarna fann reversibla perfusionsavvikelser hos 12 patienter och drog slutsatsen att reversibla perfusionsavvikelser kan ses hos asymptomatiska patienter med Kawasakis sjukdom. Lim m.fl. undersökte säkerhet vid och användbarhet av myokardskintigrafi med Tc-99m tetrofosmin under belastning hos 11 barn med Kawasakis sjukdom i anamnesen. Inga ogynnsamma händelser rapporterades i samband med radioisotopinjektion. 10 av 11 patienter hade normala prov. Den enda patienten med avvikande resultat visade en minimal (2%) fast avvikelse i vänsterkammarväggen. Författarna drar slutsatsen att myokardskintigrafi med belastning är en säker och användbar metod för att bedöma myokardperfusion hos samarbetsvilliga barn med Kawasakis sjukdom i anamnesen. De kom också fram till att undersökningen är ett användbart komplement till konventionella metoder för koronar-riskstratifiering hos sådana patienter. Fu m.fl. påvisade mycket liten överensstämmelse mellan tvådimensionell ekokardiografi och Tc-99m tetrofosmin hos 28 barn. Mycket liten överensstämmelse påvisades även mellan dipyrindamol-Tc-99m tetrofosmin-SPECT under stress och koronarangiografi hos 29 barn med Kawasakis sjukdom.

Sammanfattningsvis används Tc-99m tetrofosmin på ett urval indikationer hos barn. Det tillför ytterligare information som utgör ett komplement till andra diagnostiska metoder. Den potentiella nyttan av bilddiagnostik med Tc-99m tetrofosmin hos barn ska noga vägas mot den potentiella risken med strålningsexponeringen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upptag i organ

Upptaget i myokardiet är snabbt och når ett maximum på ca 1,2 % av den injicerade dosen med tillräcklig retention för att möjliggöra myokardskintigrafi med enplans- eller SPECT-teknik från 15 minuter upp till 4 timmar efter administrering.

Eliminering

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin försvinner snabbt ur blodet efter intravenös injektion; mindre än 5 % av den administrerade aktiviteten finns kvar i blodet 10 minuter efter injektionen. Clearance av bakgrundsvävnad är snabb från lunga och lever. Aktiviteten i dessa organ minskar efter fysisk aktivitet, med ökad sekvestrering i skelettmuskulatur. Cirka 66 % av injicerad aktivitet utsöndras inom 48 timmar efter injektionen, med cirka 40 % utsöndrat i urinen och 26 % i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta toxicitetsstudier med cirka 1 050 gånger högre doser av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin än maximal enkel dos till människa förekom ingen mortalitet och inga signifikanta tecken på toxicitet hos varken råtta eller kanin. I studier med upprepade doser sågs vissa tecken på toxicitet hos kanin, men endast vid kumulativa doser som var 10 000 gånger högre än maximal enkel dos till människa. Vid studier med dessa doser hos råtta kunde inget signifikant tecken på toxicitet ses. Inga toxicitetsstudier avseende fortplantning har gjorts.

Tetrofosmin visade påvisade ingen mutagen potential i varken *in vitro* eller *in vivo* mutagenitetsstudier. Inga studier av tetrofosmins karcinogena potential har gjorts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska 1:

Tennkloriddihydrat
Dinatriumsulfosalicylat-trihydrat
Natriumglukonat
Mannitol

Injektionsflaska 2:

Natriumvätekarbonat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning är hållbar i 12 månader.

Efter radiomärkning 12 timmar när den förvaras vid högst 25 °C.

Radiokemisk stabilitet under användning och efter radiomärkning är påvisad för en (1) arbetsdag. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida metoden för radiomärkning och utspädning inte utesluter risken för mikrobiologisk kontamination. Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förvaringsbetingelser under användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske enligt nationella föreskrifter för radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas (Typ I, Ph. Eur.) med 10 ml nominal kapacitet, försluten med en propp av syntetiskt gummi och en hätta av aluminium med snäpplock.

Tetrofosmin ROTOP tillhandahålls i form av en beredningssats som består av två injektionsflaskor av glas som inte kan användas separat.

Förpackningsstorlek: 2 beredningssatser (injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2)

5 beredningssatser (injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den rekonstruerade och radiomärkta produkten är en klar, färglös lösning.

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och kassering ska utföras enligt gällande föreskrifter och/eller tillstånd utfärdade av lokala behöriga myndigheter.

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

Injektionsflaskans innehåll är endast avsett för beredning av injektion med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin och ska inte administreras direkt till patient utan att först ha genomgått beredningsproceduren.

Instruktioner för rekonstituering och radiomärkning av läkemedlet innan administrering (se avsnitt 12).

Om injektionsflaskan skadas under förberedelserna av produkten ska produkten inte användas.

Administrering ska ske på ett sådant sätt att risken för kontamination av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användarna, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Beredningssatsens innehåll innan rekonstituering och radiomärkning är inte radioaktivt. Efter tillsats av natriumperteknetat (^{99m}Tc) (Ph. Eur.) ska lämplig skärmning av den slutliga beredningen tillämpas och upprätthållas.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Tyskland
Tel: +49 351 26 31 02 10

Fax: +49 351 26 31 03 13
e-mail: service@rotop-pharmaka.de

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55156

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-05-29/2023-02-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-15

11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

Den beräknade absorberade stråldosen för en vuxen normalviktig patient (70 kg) efter en intravenös injektion av teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin enligt ICRP 128 och Andersson m.fl. 2014 listas i nedanstående tabeller. För beräkning av effektiv dos för vuxna använde Andersson m.fl. datavoxelfantomer och vägningsfaktorer från ICRP-publikationerna 110 respektive 103.

Vilande patient	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
Organ	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Urinblåsa	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Benytör	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Hjärna	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Bröst	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Gallblåsans vägg	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Mag-tarmsystemet					
Magsäckens vägg	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Tunntarmens vägg	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Grovtarmens vägg	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Övre tjocktarmens vägg	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Nedre tjocktarmens vägg	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Hjärtväggen	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Njurar	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Lever	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Lungor	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Muskler	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Matstrupe	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Äggstockar	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Bukspottkörtel	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Röd benmärg	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Hud	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Mjälte	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Testiklar	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Tymus	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Sköldkörtel	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Urinblåsans vägg	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Livmoder	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Övriga organ	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Under belastning	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
Organ	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Urinblåsa	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Benytter	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Hjärna	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Bröst	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Gallblåsans vägg	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Mag-tarmsystemet					
Magsäckens vägg	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Tunntarmens vägg	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Grovtarmens vägg	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Övre tjocktarmens vägg	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Nedre tjocktarmens vägg	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Hjärtväggen	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Njurar	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Lever	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Lungor	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Muskler	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Matstrupe	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Äggstockar	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Bukspottkörtel	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Röd benmärg	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Hud	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Mjälte	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Testiklar	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Tymus	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Sköldkörtel	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Urinblåsans vägg	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Livmoder	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Övriga organ	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Hjärtscintigrafi: 99mTc-tetrofosmin administreras som två intravenösa injektioner antingen först i vila och sedan under belastning eller tvärtom. Det rekommenderade aktivitetsintervallet för den första dosen är 250–400 MBq; det rekommenderade aktivitetsområdet för den andra dosen, som ges minst 1 timme senare, är 600–800 MBq.

Effektiv dos efter administrering av maximal dos 800 MBq i vila är 5,0 mSv (för en vuxen patient som väger 70 kg) och 4,6 mSv under belastning.

Om maximal rekommenderad dos 1200 Mbq tillförs inom 1 timme, kan effektiv dos bli 7,3 mSv.

Bröstscintigrafi: Effektiv dos efter administrering av maximal dos 750 MBq är 4,7 mSv (för en vuxen patient som väger 70 kg).

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredning ska ske under aseptiska förhållanden. Injektionsbehållarna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med en steril engångsspruta med lämpligt strålskydd och steril engångsnål eller med ett validerat automatiskt beredningssystem.

Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

Metod för beredning av injektion med teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin:

Tetrofosmin ROTOP är en beredningssats med två injektionsflaskor.

Injektionsflaska 1 innehåller ett pulver för intravenös användning efter rekonstituering med 0,5 ml lösning från injektionsflaska 2 och därpå följande radiomärkning med natriumperteknetatlösning. Tillsätt inte lösningen i injektionsflaska 2 och natriumperteknetatlösningen i omvänd ordning. Det leder till minskad märkningseffektivitet.

Använd genomgående aseptisk teknik.

- Placera injektionsflaska 1 i lämplig skyddsbehållare och desinficera gummipropparna på injektionsflaska 1 och injektionsflaska 2 med en lämplig alkoholtork.
- Använd en spruta för att överföra 0,5 ml lösning från injektionsflaska 2 till injektionsflaska 1. Dra ut 0,5 ml kväve från injektionsflaska 1 innan sprutan avlägsnas. Skaka varsamt injektionsflaskan så att pulvret löses fullständigt.
- Sätt i en nål (ventileringsnål med lämpligt sterilt filter) genom gummimembranet på injektionsflaska 1.
- Spruta in natriumperteknetatlösning i injektionsflaska 1 med en spruta. Dra ut 5 ml av den gas som finns ovanför lösningen innan sprutan avlägsnas från injektionsflaskan. Avlägsna ventilationskanylen. Skaka injektionsflaskan så att pulvret löses fullständigt (vänd även injektionsflaskan upp och ned flera gånger).
- Efter 15 minuters reaktionstid, mät den totala radioaktiviteten och beräkna volymen som ska injiceras.
- Om nödvändigt, späd med steril isoton saltlösning så att den slutliga volymen blir 10 ml. Skaka igen så att blandningen löses fullständigt. Den radiomärkta beredningen kan spädas ytterligare utanför originalinjektionsflaskan med en proportion på upp till 1:10.

Observera:

Perteknetatlösningens volym måste vara 3,5–5,5 ml.

Perteknetatlösningens koncentration får inte överstiga 2,2 Gbq/ml.

Hoppa inte över ventileringssteget. Det kan försämra den radiokemiska renheten.

Använd inte satsen om den radiokemiska renheten understiger 90 %.

Den radiokemiska renheten ökar i allmänhet inom de första timmarna efter radiomärkning. Vanligen är den närmare 99 % efter 6 timmar.

Förvara den radiomärkta beredningen vid högst 25 °C och använd den inom 12 timmar efter beredningen. Kassera allt oanvänt material och dess förpackning enligt gällande anvisningar.

Produktens egenskaper efter radiomärkning:

Utseende: Klar till svagt opalescent, färglös vattenlösning
pH: 7,5–9,0

Kvalitetskontroll

Den radiokemiska renheten ska kontrolleras enligt en av följande metoder:

TLC

Kromatografiskt system:

- (1) Varian ITLC-SA-remsa (2 cm x 20 cm) – Värmeaktivera ej
- (2) Passande kromatografikärl och lock
- (3) 65:35 v/v aceton: diklorometanblandning (beredes dagligen)
- (4) Spruta 1 ml med nål 22–25 G
- (5) Lämpligt mätinstrument

Metod:

- (1) Häll aceton/diklormetanblandningen 65:35 v/v i kromatografikärlet till ett djup av 1 cm och låt lösningsångorna ekvibreras under lock.
- (2) Markera startlinjens läge med en blyertspenna på en Varian ITLC-SA-remsa 3 cm från dess nedre kant och med en bläckpenna 15 cm från blyertsmarkeringen. Blyertslinjen visar stället där provet ska appliceras och färgens vandring från bläcklinjen visar lösningsmedelsfrontens position där den uppåtgående elueringen ska stanna.
- (3) Klippställen vid 3,75 cm och 12 cm ovanför startlinjen (R_f 0,25 respektive 0,8) markeras också med en blyertspenna.
- (4) Applicera 10 μ l av den färdigberedda injektionsvätskan vid remsans början med en 1 ml spruta och kanyl. Låt inte vätskan komma i kontakt med blyertsmarkeringen. Låt inte fläcken torka. Sätt omedelbart remsan i kromatografikärlet och sätt på locket.
Se till att remsan inte klibbar fast vid kärlets sidor.

Observera: 10 μ l vätska ger en fläck med en diameter på cirka 10 mm. Olika vätskevolymmer har visat sig ge icke tillförlitliga värden för radiokemisk renhet.

- (5) När lösningen når bläcklinjen, avlägsna remsan från kärlet och låt torka.
- (6) Klipp remsan i tre delar vid de markerade klippställena och mät aktiviteten på varje del med lämplig mätutrustning. Försök se till att mätgeometrin för varje del är lika och att minimera utrustningens dödtidsförluster.
- (7) Beräkna den radiokemiska renheten enligt följande:

$$\text{teknetium}^{(99m}\text{Tc)}\text{tetrafosmin [\%]} = \frac{\text{Mittersta delens aktivitet}}{\text{Totala aktiviteten av samtliga tre delar}} \times 100$$

Observera: Fritt teknetium(^{99m}Tc)perteknetat vandrar till remsans översta del. Teknetium(^{99m}Tc)tetrafosmin vandrar till remsans mittendel. Reducerat hydrolyserat teknetium(^{99m}Tc) och alla hydrofila kontaminationer stannar i början på remsans nedersta del.

Använd inte satsen om den radiokemiska renhetsgraden understiger 90 %.

Förenklad kromatografisk metod för snabb kvalitetskontroll

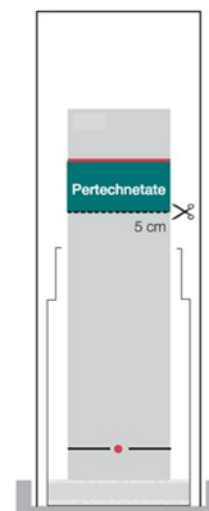
a) Analys av teknetium(^{99m}Tc)pereteknetat och andra hydrofila kontaminationar (kontamination A)

Kromatografiskt system:

TLC-platta:	ITLC-SA
Lösningsmedel:	vatten
Prov:	1-2 µl
Rinnavstånd:	6–8 cm
Detektor:	en lämplig detektor

Uppspårning med radioaktivitetsräknare utan särskild resolution:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät båda delarnas radioaktivitet separat. Sätt övre delens aktivitet i relation till den totala aktiviteten.



Uppspårning med radioscanner:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och mät aktivitetesdistributionen och visa fram dem i ett kromatogram. Beräkna de enkla topparnas procentsatser.

$$\text{Kontamination A [\%]} = \frac{\text{Aktivitet ion A [\%]}}{\text{Aktivitet båda delarna}} \times 100$$

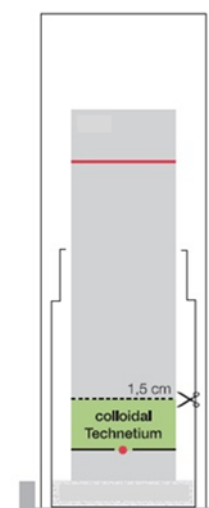
b) Analys av teknetium (^{99m}Tc) i kolloidal form (kontamination B)

Kromatografiskt system:

TLC-platta:	ITLC-SA
Lösningsmedel:	vatten/acetonnitril/glacialacetisk syra 1:1:2
Prov:	1-2 µl
Rinnavstånd:	6–8 cm
Detektor:	en lämplig detektor

Uppspårning med radioaktivitetsräknare utan särskild resolution:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät båda delarnas radioaktivitet separat. Jämför aktiviteten på delen med utgångsläget med den totala aktiviteten.



Uppspårning med radioscanner:

Efter utveckling, avlägsna remsan från den kromatografiska behållaren, låt lufttorka och klipp itu vid det markerade stället. Mät aktivitetesdistributionen och visa fram dem i ett kromatogram. Beräkna de enkla topparnas procentsatser.

$$\text{Kontamination B [\%]} = \frac{\text{Aktivitet nedre delen}}{\text{Aktivitet övre delen}} \times 100$$

c) **Beräkna den radiokemiska renheten enligt följande:**

Teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin [%] = 100% - (kontamination A [%] + kontamination B [%])