

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Technescan HDP 3 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää:
natriumoksidronaatti (tai natriumhydroksimetyleenidifosfonaatti eli HDP) 3,0 mg
Pakkaus ei sisällä radionuklidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.
Luonnonvalkoinen tai hieman kellertävä jauhe, kylmäkuivattu.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Kun valmiste on leimattu natriumper(^{99m}Tc)teknetaatiliuoksella, saadun (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaattiliuoksen käyttöaihe aikuisilla ja lapsilla on luiden gammakuvaus, jossa se osoittaa alueet, joilla osteogeneesi poikkeaa normaalista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

(^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin suositeltu aktiivisuus on 500 MBq (300–740 MBq) keskikokoisella aikuisella (70 kg). Muut aktiivisuudet voivat olla perusteltuja. Lääkärin tulee aina noudattaa kansallisesti määriteltyjä diagnostisia viitearvoja ja lakisääteisiä määräyksiä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille ei ole erillistä annostusohjetta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavaa aktiivisuutta on harkittava tarkoin, koska näillä potilailla säteilyaltistus saattaa olla tavallista suurempi.

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla on harkittava huolellisesti kliinisen tarpeen pohjalta ja arvioiden haitta-hyötysuhdetta tässä potilasryhmässä. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuudet lasketaan EANM:n (European Association of Nuclear Medicine) pediatristen potilaiden annostuskortin (2016) mukaan seuraavalla kaavalla:

$A[MBq]_{\text{annettu}} = \text{lähtöaktiivisuus} \times \text{kerrannainen}$ (lähtöaktiivisuus 35,0)

Näin saatavat annettavat aktiivisuudet on esitetty seuraavassa taulukossa:

Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)
3	40	22	185	42	320
4	40	24	200	44	335
6	60	26	215	46	350
8	75	28	225	48	360
10	95	30	240	50	375
12	110	32	255	52–54	395
14	125	34	270	56–58	420
16	140	36	280	60–62	445
18	155	38	295	64–66	470
20	170	40	310	68	490

Hyvin pienillä lapsilla (enintään 1-vuotiaat) suositeltu minimiaktiivisuus on 40 MBq riittävän laadukkaiden kuvien saamiseksi.

Antotapa

Injektiopullot on tarkoitettu moniannoskäyttöön.

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen potilaalle antoa.

Käyttövalmis liuos annetaan hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

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

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet potilaan valmistelua varten.

Kuvantaminen

Potilaan tulee virtsata ennen kuvantamista.

Kuvantamisparametrit ja -protokollat voivat vaihdella käyttöaiheen ja laitetyypin mukaan.

Injektion ja kuvaamisen välistä optimaalista aikaa ei ole tutkittu erikseen.

Kuvat voidaan ottaa pian injektion jälkeen (esim. kolmivaiheinen luustokuvaus) tietyn luuston alueen poikkeavan verenkierron havaitsemiseksi (*ensimmäisen vaiheen kuvat*). Muutama minuutti tämän jälkeen otetaan uusia kuvia, joilla voidaan tarkastella merkkiaineen mahdollista nopeaa leviämistä tiettyihin kohtiin luussa (*toisen vaiheen kuvat*).

Myöhäisen vaiheen staattinen gammakuvaus (*kolmannen vaiheen kuvat*) suoritetaan yleensä 2–5 tuntia (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatti-injektion jälkeen.

Myöhäisissä kuvissa (6–24 tuntia) on parempi signaali-kohinasuhde ja lantion alue erottuu niissä selvemmin, jos 2–5 tunnin jälkeen otetut kuvat ovat heikkolaatuisia virtsaummen vuoksi.

Myöhäisistä kuvista (6–24 tuntia) voi olla hyötyä etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ääreisverenkierron häiriö tai virtsaumppi.

Käyttöaiheesta ja tasokuvien tuloksista riippuen yksi tai useampi yksifotoniemissiotomografinen kuvaus voi auttaa parantamaan tutkimuksen herkkyyttä ja selkeyttämään merkkiaineen kertymien topografiaa.

Kuvantaminen on suoritettava kliinisten tarpeiden ja/tai voimassa olevien kansainvälisten ohjeistusten mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai leimatun radioaktiivisen lääkkeen jollekin aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyssreaktioiden tai anafylaktisten reaktioiden riski

Jos yliherkkyyss- tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, tämän lääkevalmisteen antaminen on keskeytettävä välittömästi ja aloitettava tarvittaessa laskimonsisäinen hoito. Jotta hätätilanne voidaan hoitaa välittömästi, saatavilla on oltava heti tarvittavat lääkkeet ja laitteet, kuten intubaatioputki ja ventilaattori.

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

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

Munuaisten vajaatoiminta

Hyöty-riskisuhdetta on arvioitava tarkoin, koska näiden potilaiden säteilyaltistus saattaa suurentua (ks. kohta 4.2).

Lisääntynyt kertyminen pehmytkudoksiin kaikkialla elimistössä voi johtua munuaisten vajaatoiminnasta.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 tietoja valmisteen käytöstä lapsipotilailla.

Imeväisillä ja lapsilla on kiinnitettävä erityistä huomiota suhteellisesti suurempaan säteilyaltistukseen, joka kohdistuu kasvavan luun kasvulevyihin. Käyttöaihe on harkittava tarkoin, koska efektiivinen annos per MBq on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista. Häntä on kehoitettava virtsaamaan ennen kuvantamista ja mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina, jotta virtsarakon seinämän säteilyaltistusta voidaan vähentää.

Kuvien tulkinta

Luustohakuista radioaktiivista lääkettä voi kertyä pehmytkudoksiin potilailla, joilla on hyperkalsemia. Ainetta voi myös kertyä normaalia enemmän maksaan (esim. maksan etäpesäkkeiden vuoksi), pernaan, lisämunuaisiin tai sydämeen (esim. infarktin tai sydänpussitulehduksen vuoksi), jolloin kuvadefektejä voi ilmetä (ks. myös kohta 4.5.)

Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia imeväisten ja raskaana olevien naisten kanssa on vältettävä 1 tunnin ajan.

Erityisvaroitukset

Tahatonta tai vahingossa tapahtuvaa ihonalaista (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin antamista on vältettävä, sillä sen on kuvattu aiheuttavan perivaskulaarista tulehdusta (ks. kohta 4.8). Paravenoosin injektion tapauksessa injisointi on lopetettava välittömästi.

Jottei radioisotooppia kertyisi lihaksiin, voimakasta ruumiillista rasitusta tulee välttää välittömästi injektion jälkeen, kunnes luustosta on saatu tarpeeksi hyvänlaatuisia kuvia.

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ks. kohdasta 6.6 ympäristövaaroja koskevat varotoimet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

(^{99m}Tc)teknetiumoksidronaattia voi kertyä vähemmän luustoon samalla kun radioisotooppia kertyy enemmän luuston ulkopuolelle seuraavien lääkevalmisteiden käytön jälkeen:

- kelaatit (rautaa tai alumiinia sisältävät lääkevalmisteet)

- difosfonaatit
- erinäiset sytostaatit (vinkristiini, syklofosfamidi, doksorubisiini, metotreksaatti)
- immuunireaktioita vähentävät lääkevalmisteet (esim. kortisoni) ja
- antibiootit (gentamysiini, amfoterisiini, tetrasykliini).

Säännöllinen alumiinia sisältävä lääkitys (erityisesti antasidit) voi aiheuttaa (^{99m}Tc)teknetiumin epänormaalin suurta kertymistä maksaan; tämä johtune radioleimattujen kolloidien muodostumisesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Aiottaessa antaa radioaktiivisia lääkkeitä hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tärkeää selvittää, onko tämä raskaana. Jos naisen kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epävarmoissa tapauksissa (esim. naiselta on jäänyt väliin yhdet kuukautiset, kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset, jne.), potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava jotakin vaihtoehtoista menetelmää, jossa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

Käytettäessä radionuklidimenetelmiä raskaana oleviin naisiin säteily kohdistuu sikiöönkin. Potilaalle saa tehdä raskausaikana vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, silloin kun niistä todennäköisesti saatava hyöty on suurempi kuin potilaalle ja sikiölle koituva riski. Jos (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaattia annetaan 740 MBq potilaalle, jonka luihin kertyy valmistetta normaali määrä, kohtuun imeytyvä annos on 4,6 mGy. Annos on vain 2,1 mGy potilailla, joilla lääkevalmistetta kertyy tavallista enemmän luihin ja/tai joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Yli 5 mGy:n annoksia on pidettävä mahdollisena riskinä sikiölle.

Imetys

(^{99m}Tc)teknetiumisotooppia erittyy rintamaitoon.

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivista lääkettä, on harkittava, voidaanko radionukliditutkimus tehdä vasta sitten, kun äiti on lopettanut imetyksen. Lisäksi on harkittava, mikä radioaktiivinen valmiste on naiselle sopivin ottaen huomioon aineen erittyminen rintamaitoon. Jos valmisteen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 4 tunniksi ja tänä aikana lypsetty maito on hävitettävä.

Lähikontaktia imeväisten kanssa on vältettävä 1 tunnin ajan.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, miten (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin antaminen vaikuttaa hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Technescan HDP -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia koskevat tiedot on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista. Ilmoitetut haittavaikutukset ovat anafylaktinen tai anafylaktoidi reaktio, autonomisen hermoston toiminnan häiriöt sekä erilaiset pistoskohdan reaktiot ja muut yleisoireet. Oireet voivat alkaa vasta 4–24 tunnin kuluttua valmisteen annosta.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraava taulukko sisältää haittavaikutukset, jotka on lajiteltu MedDRAn mukaisen elinjärjestelmän mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$, harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$, hyvin harvinainen $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset elinluokittain

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Haittavaikutukset</i>	<i>Esiintymistiheys</i>
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset ja anafylaktoidit reaktiot (esim. anafylaktinen sokki, tajunnanmenetys, sydän- ja hengityspysähdys, yliherkkyys, angioedeema, takykardia, verenpaineen kohoaminen, hengenahdistus, silmän sidekalvotulehdus, nuha ja nenän tukkoisuus, ekseema, yleistynyt kutina, kasvojen turvotus, kurkunpään turvotus, kielen turvotus ja muut turvotustyyppit, nokkosihottuma, ihon punoitus, ihottuma, makuhäiriö, parestesia, liihakihkoilu)	Tuntematon*
Hermosto	Vasovagaaliset reaktiot (esim. pyörtyminen, verenkiertokollapsi, heitehuimaus, päänsärky, takykardia, bradykardia, verenpaineen aleneminen, vapina, näön sumentuminen, kasvojen ja kaulan punoitus)	Tuntematon*
Ruoansulatuselimistö	Oksentaminen, pahoinvointi, ripuli, vatsakipu	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Tuntematon*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (esim. selluliitti, dermatiitti, inflammaatio, kipu, punoitus, turvotus), rintakipu, vilunväreet	Tuntematon*

* Esiintymistiheyttä ei voida arvioida spontaanien haittavaikutusilmoitusten perusteella

Anafylaktiset tai anafylaktoidit reaktiot

Anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita on raportoitu monenlaisin oirein alkaen lievestä ihoreaktioista aina anafylaktiseen sokkiin asti (ks. kohta 4.4).

Autonomisen hermoston toiminnan häiriöt (hermosto ja ruoansulatuselimistö)

Vaikeita autonomisen hermoston toiminnan häiriöitä kuten verenkiertokollapsia tai pyörtymisiä on raportoitu, mutta kuitenkin suurin osa raportoiduista autonomiseen hermostoon liittyvistä vaikutuksista oli ruoansulatuskanavan reaktioita kuten pahoinvointia tai oksentelua. Myös vasovagaalisia reaktioita kuten päänsärky ja huimaus on raportoitu. Autonomisen hermoston toiminnan häiriöiden katsotaan ennemmin johtuvan itse toimenpiteestä, erityisesti ahdistuneilla potilailla, mutta valmisteen osuutta ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pistoskohdan reaktiot liittyvät radioaktiivisen aineen ekstravasaatioon injektion aikana. Ilmoitetut reaktiot ovat vaihdelleet paikallisesta turvotuksesta selluliittiin.

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Efektiivinen annos on 3,6 mSv aikuisilla, joilla valmistetta kertyy normaali määrä luustoon (tai 3,2 mSv potilailla, joilla valmistetta kertyy tavallista enemmän luustoon ja/tai joilla on munuaisten vajaatoiminta), kun potilaalle annettu aktiivisuus on suurin suositeltu (740 MBq), joten näiden haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on pieni.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, niiden tyypin ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

(^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin säteily-yliannostuksessa potilaaseen imeytynyttä annosta on pienennettävä mahdollisimman paljon lisäämällä radionuklidin poistumista kehosta tehostetun diureesin ja tiheän virtsaamisen avulla. Annetun efektiivisen annoksen arvioinnista voi olla apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, luusto, ATC-koodi: V09BA01.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

(^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatilla ei näytä olevan farmakodynaamista vaikutusta niillä kemiallisilla pitoisuuksilla, joita diagnostisissa toimenpiteissä käytetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

(^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatti jakautuu nopeasti koko ekstrasellulaaritilaan laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Kertyminen elimiin

Kertyminen luustoon alkaa lähes välittömästi ja tapahtuu nopeasti edeten. 30 minuutin kuluttua injektioista verenkierrossa on vielä 10 % alkuperäisestä annoksesta. 1 tunnin, 2 tunnin, 3 tunnin ja 4 tunnin kuluttua injektioista arvot ovat vastaavasti 5 %, 3 %, 1,5 % ja 1 %.

Eliminaatio

Valmiste poistuu elimistöstä munuaisten kautta. Noin 30 % annetusta aktiivisuudesta erittyy ensimmäisen tunnin kuluessa, 48 % kahden tunnin ja 60 % kuuden tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vähäisiä maksan poikkeavuuksia on todettu rotilla pitoisuuksilla 30 mg/kg. Subakuutin toksisuuden tutkimuksissa rotilla ei havaittu reaktioita, kun valmistetta annettiin 10 mg/kg/päivä 14 päivän ajan. Koirilla ilmeni maksan histologisia muutoksia (mikrogranulooma), kun valmistetta annettiin 3 ja 10 mg/kg/päivä 14 päivän ajan. Pitkäkestoisia pistoskohdan kovettumia todettiin koirilla, joilla hoitoa annettiin 14 peräkkäisenä päivänä.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu säännölliseen eikä jatkuvaan antoon. Hedelmällisyyttä tai mutageenisuutta koskevia tutkimuksia tai pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti
Gentisiinihappo
Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12. Jos isotooppileimattua liuosta on laimennettava, laimennukseen on käytettävä 0,9 %:n natriumkloridiliuosta, eikä isotooppileimattua liuosta saa antaa samanaikaisesti muiden suonensisäisten lääkkeiden ja/tai suonensisäisen ravitsemushoidon kanssa, jotta (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatti pysyy stabiilina.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen ja leimaamisen jälkeen valmiste on todettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 8 tunnin ajan alle 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Isotooppileimatun lääkevalmisteon säilytys, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä on säilytettävä radioaktiivista materiaalia koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n lasipullo (tyyppi I) on suljettu bromobutyylimuutunalla ja sinetöity alumiinisella puristuskorkilla.

Pakkauskoko: pahvikotelo, jossa on viisi injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa potilaille vain valtuutetut henkilöt näihin tarkoituksiin varatuissa tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä, kuljetusta ja hävitystä säädellään paikallisen toimivaltaisen viranomaisten antamilla määräyksillä ja/tai asianmukaisilla luvilla.

Käyttäjän tulee valmistaa radioaktiiviset lääkkeet sekä säteilyturvallisuutta että lääkkeiden laatua koskevien vaatimusten mukaisesti. Asianmukaisia aseptiikkaan liittyviä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaattiliuoksen käyttökuntoon saattamiseen, eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle ilman valmisteluja.

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteon käyttökuntoon saattamiseksi ennen antoa.

Jos injektiopullo vaurioituu valmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana, sitä ei saa käyttää.

Lääkevalmiste on annettava siten, että riski sen kontaminoitumisesta tai käyttäjien säteilyaltistuksesta on minimoitu. Riittävä säteilysuojaus on pakollinen.

Tämän valmisteyhdistelmän sisältö ei ole ennen valmisteen käyttökuntoon saattamista radioaktiivinen. Natriumper(^{99m}Tc)teknetiinin lisäämisen jälkeen lopullisen valmisteen riittävä suojaus on säilytettävä.

Radioaktiivisia lääkkeitä annettaessa ulkoinen säteily tai virtsaroikeen, oksennuksen tms. aiheuttama kontaminaatio on riski myös muille henkilöille. Säteilyltä on siis suojauduttava kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11271

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2025

11. DOSIMETRIA

(^{99m}Tc)teknetium tuotetaan ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-generaattorilla. Se hajoaa emittoiden gammasäteilyä 140 keV:n energialla ja 6,02 tunnin puoliintumisajalla (⁹⁹Tc)teknetiumiksi, jota voidaan pitää pitkän puoliintumisaikansa (2,13 x 10⁵ vuotta) puolesta näennäisesti vakaana. Seuraavan taulukon dosimetritiedot ovat peräisin kansainväliseltä säteilysuojelukomissiolta (ICRP:n julkaisu 128) ja ne on laskettu seuraavien oletusten mukaan:

- Suurin osa absorptiosta tapahtuu luuhun, ja vähäistä absorptiota edelleen munuaisiin. Eritys tapahtuu munuaisten kautta. 0,5:n fraktion injektoidusta aktiviteetista odotetaan absorboituvan luuhun puoliintumisajan ollessa 15 min. Luussa ollessa sen puoliintumisajat ovat 2 tuntia (0,3) ja 3 päivää (0,7). Lapsilla kertyminen tapahtuu lähinnä luun pituuskasvuyöhykkeisiin. Määritetty munuiskertymä on 0,02 pidättymän ollessa sama kuin koko kehon pidättymä. Puoliintumisajat ovat (fraktionaalisella pidättymällä) 0,5 tuntia (0,3), 2 tuntia (0,3) ja 3 päivää (0,4).
- Sairaustiloissa lääkevalmistetta voi kertyä enemmän ja/tai se voi pysyä pidempään luussa, etenkin potilailla, joilla on munuaissairaus. Kehon kokonaispidättymä on yleensä 30 % 24 tunnin aikana, mutta tutkimuksissa sen on todettu olevan 40 % osteomalasiaa sairastavilla potilailla, 50 % primaarista lisäkilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla potilailla, 60 %

Pagetin tautia sairastavilla potilailla ja 90 % potilailla, joilla on renaalinen osteodystrofia. Vaikuttavan annoksen laskennassa keskimääräisen luuhun kertymisen oletetaan olevan sairaustiloissa 70 %. Erittymistä ei huomioida.

Säteilyaltistus normaalin luuhun kertymisen ja erittymisen yhteydessä

^{99m}Tc-leimattujen fosfonaattien absorboituneet annokset

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Luiden pinnat	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
Sappirakon seinämä	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukun seinämä	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Ohutsuolen seinämä	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Paksusuolen seinämä	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Sydämen seinämä	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	0,0050	0,0077
Efektiivinen annos [mSv/MBq]	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

Säteilyaltistus normaalia suuremman luuhun kertymisen ja/tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä:

^{99m}Tc-leimatujen fosfonaattien absorboituneet annokset

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)
------	---

	Aikuiset	15- vuotiaat	10- vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,0040	0,0050	0,0072	0,011	0,021
Luiden pinnat	0,065	0,030	0,045	0,074	0,16
Aivot	0,0037	0,0045	0,0063	0,0096	0,014
Rinta	0,0017	0,0021	0,0032	0,0050	0,0096
Sappirakon seinämä	0,0028	0,0036	0,0059	0,0085	0,013
Ruoansulatuskanava					
Mahan seinämä	0,0025	0,0032	0,0051	0,0073	0,014
Ohutsuolen seinämä	0,0030	0,0038	0,0056	0,0085	0,015
Paksusuolen seinämä	0,0030	0,0038	0,0058	0,0091	0,016
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0028	0,0036	0,0053	0,0086	0,015
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0033	0,0042	0,0065	0,0098	0,018
Sydämen seinämä	0,0029	0,0036	0,0052	0,0077	0,014
Munuaiset	0,0029	0,0037	0,0056	0,0087	0,016
Maksa	0,0026	0,0033	0,0049	0,0074	0,014
Keuhkot	0,0029	0,0037	0,0054	0,0081	0,015
Lihakset	0,0029	0,0036	0,0053	0,0080	0,015
Ruokatorvi	0,0025	0,0031	0,0045	0,0070	0,012
Munasarjat	0,0032	0,0041	0,0058	0,0088	0,016
Haima	0,0032	0,0040	0,0058	0,0088	0,016
Punainen luuydin	0,011	0,010	0,017	0,032	0,071
Iho	0,0019	0,0024	0,0037	0,0060	0,011
Perna	0,0026	0,0034	0,0051	0,0084	0,015
Kivekset	0,0022	0,0027	0,0038	0,0060	0,011
Kateenkorva	0,0025	0,0031	0,0045	0,0070	0,012
Kilpirauhanen	0,0031	0,0037	0,0053	0,0082	0,014
Virtsarakon seinämä	0,0026	0,0035	0,0054	0,0073	0,015
Kohtu	0,0029	0,0037	0,0053	0,0081	0,015
Muut elimet	0,0030	0,0037	0,0055	0,0086	0,015
Efektiivinen annos [mSv/MBq]	0,0043	0,0045	0,0068	0,011	0,022

70 kg painavan aikuisen efektiivinen annos (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin suositellun maksimiannoksen 740 MBq antamisen jälkeen on noin 3,6 mSv. Aktiivisuusannoksella 740 MBq tyypillinen kohde-elimen (luuston) säteilyannos on 25,2 mGy, ja tyypillinen kriittisen elimen (virtsarakon seinämän) säteilyannos on 34,8 mGy.

Jos lääkevalmistetta kertyy tavallista enemmän luustoon ja/tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, efektiivinen annos (^{99m}Tc)teknetiumoksidronaatin 740 MBq:n aktiivisuusannoksen antamisen jälkeen on 3 mSv. Kohde-elimen (luuston) absorboima säteilyannos on 48,1 mGy ja kriittisen elimen (punaisen luuytimen) absorboima säteilyannos on 8,1 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Muiden lääkevalmisteiden tavoin tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos injektiopullo rikkoutuu sen sisältöä käyttövalmiiksi saatettaessa.

Valmistusmenetelmä

Valmistaminen moniannoskäyttöön

Lisää aseptisesti yhteen Technescan HDP -injektiopulloon vaadittu määrä (3–10 ml) natriumperteknetaatti[^{99m}Tc]-liuosta (fissio tai ei-fissio), jonka enimmäisaktiivisuus on 14 GBq. Ravista 30 sekunnin ajan, jotta injektiopullon sisältö liukenee. Valmiste on nyt valmis injisoitavaksi. Laimenna mieluiten 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Yhdelle potilaalle voidaan ruiskuttaa korkeintaan 1 mg HDP (1/3 pullo).

Ominaisuudet leimauksen jälkeen

Leimattu liuos on väritön ja kirkas tai hieman läpikuultava.

Laadunvalvonta

Tutkitaan kahdella paperikromatografiamenetelmällä. Yksi menetelmä epäpuhtaudelle A, (^{99m}Tc) teknetium kolloidisessa muodossa, ja yksi menetelmä epäpuhtaudelle B, (^{99m}Tc) perteknetaatti-ioni, Euroopan farmakopean (monografia 2376) mukaisesti.

1. Epäpuhtaus A: Nouseva paperikromatografia käyttäen 9 g/l natriumkloridiliuosta R liikkuvana faasina:

Levitä noin 5 µl noin 15 cm:n pituiseksi viivaksi. Määritä radioaktiivisuuden jakautuminen sopivalla ilmaisimella..

Teknetiumoksidronaatti ja perteknetaatti-ioni liikkuvat lähellä liuottimen etureunaa, kolloidinen teknetium jää lähtöpisteeseen.

2. Epäpuhtaus B: Nouseva paperikromatografia (2.2.26) käyttäen vettä R, metanolia R (15:85) liikkuvana faasina:

Levitä 5–10 µl noin 15 cm:n pituiseksi viivaksi. Määritä radioaktiivisuuden jakautuminen sopivalla ilmaisimella.

Perteknetaatti-ioni liikkuu lähellä liuottimen etureunaa, teknetiumoksidronaatti ja kolloidimuodossa oleva teknetium jäävät lähtöpisteeseen.

Laske teknetiumoksidronaatin antaman radioaktiivisuuden prosenttiosuus seuraavalla kaavalla:

$$(^{99m}\text{Tc}) \text{ Teknetiumoksidronaatti} = 100 \% - (A+B)$$

A = epäpuhtauden A antaman radioaktiivisuuden prosenttiosuus

B = epäpuhtauden B antaman radioaktiivisuuden prosenttiosuus

(^{99m}Tc) teknetiumoksidronaatti: vähintään 95 prosenttia teknetium-99m:n antamasta kokonaisradioaktiivisuudesta.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Technescan HDP 3 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller:

Natriumoxidronat (eller natriumhydroximetylendifosfonat = HDP) 3,0 mg

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För den fullständiga förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Benvitt till svagt gult frystorkat pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter radiomärkning med natriumperteknetatlösning (^{99m}Tc), är den erhållna lösningen av teknetium (^{99m}Tc)-oxidrona avsedd för vuxna och barn vid skelettscintigrafi, där den visualiserar områden med förändrad osteogenes.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade aktiviteten för teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat är 500 MBq (300–740 MBq) för en vuxen med medelvikt (70 kg). Andra aktiviteter kan vara berättigade. Det bör noteras att läkare i varje land ska följa den nationella diagnostiska referensnivån och de regler som fastställs av den lokala lagstiftningen.

Äldre population

Det finns ingen särskild dosregim för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant övervägande av den aktivitet som ska administreras krävs, eftersom ökad strålningsexponering kan förekomma hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Användning hos barn och ungdomar måste övervägas noggrant, baserat på kliniska behov och en bedömning av nytta/risk förhållande i denna patientgrupp. De aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt EANM (European Association of Nuclear Medicine) den pediatrika doseringskortet (2016) genom att använda följande formel:

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrerad}} = \text{Aktivitet vid baslinjen} \times \text{multipel}$ (med en aktivitet vid baslinjen på 35,0)

De beräknade aktiviteterna som ska administreras kan hittas i följande tabell:

Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)
3	40	22	185	42	320
4	40	24	200	44	335
6	60	26	215	46	350
8	75	28	225	48	360
10	95	30	240	50	375
12	110	32	255	52–54	395
14	125	34	270	56–58	420
16	140	36	280	60–62	445
18	155	38	295	64–66	470
20	170	40	310	68	490

Hos mycket unga barn (upp till 1 år) rekommenderas en minimiaktivitet på 40 MBq för att få tillräckligt hög kvalitet på bilderna.

Administreringssätt

Flerdosinjektionsflaskor.

Detta läkemedel ska spädas före administrering till patienten.

Den beredda lösningen ska administreras genom långsam intravenös injection.

Anvisningar om rekonstituering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För information om hur man förbereder patienten, se avsnitt 4.4.

Bildtagning

Patienten bör tömma urinblåsan innan scaningen.

Parametrar och protokoll kan variera beroende på indikation och typ av utrustning.

Inga specifika studier har genomförts om den optimala tiden mellan injektion och kameraexponering.

Bilder kan erhållas kort efter injektionen, (till exempel i den så kallade tre-fas benscintigrafiproceduren), för att upptäcka en onormal blodförsörjning i skelettregionen (fas 1-bilder). Därefter, några minuter senare, för att framhäva en möjlig snabb fördelning av spårämnet i vissa områden av benet (fas 2-bilder).

Sen fas statistisk scintigrafi (fas 3-bilder), utförs vanligtvis 2 till 5 timmar efter injektionen av teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat.

Senare bilder, (6 till 24 timmar), ger ett bättre signal-till-brusförhållande och bättre visualisering av bäckenet, om bilderna från 2 till 5 timmar har varit dåliga på grund av retention i blåsan.

Sena bilder, (6 till 24 timmar), kan också vara särskilt användbara hos patienter med njurinsufficiens eller perifera cirkulationsstörningar, samt för de som lider av urinretention.

Beroende på indikationen och resultaten från de plana bilderna kan en eller flera tomosintigrafiska bildtagningar vara till hjälp för att förbättra känsligheten i undersökningen och klargöra topografin för fixeringställena.

Bildtagningen ska utföras enligt kliniska behov och/eller gällande internationella riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller någon av komponenterna i det märkta radioaktiva läkemedlet.

4.4 Varningar och försiktighet

Potential för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår ska administreringen av läkemedlet genast avbrytas och intravenös behandling påbörjas. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning vara motiverad i relation till den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla önskad diagnostisk information.

Nedsatt njurfunktion

Det är nödvändigt att noggrant överväga nytta/risk bedömningen hos dessa patienter krävs eftersom ökad strålningsexponering är möjlig (se avsnitt 4.2).

En generell ökat upptag i mjukvävnad kan bero på njursvikt.

Pediatrisk population

Information om användning i den pediatrika populationen finns i avsnitt 4.2.

Hos spädbarn och barn ska särskild uppmärksamhet riktas på den relativt högre strålningsexponeringen i epifysen i det växande skelettet. Noggrant övervägande av indikationen är nödvändigt eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Förberedelse av patient

Patienten ska vara väl hydrerad innan undersökningen inleds och uppmanas tömma blåsan innan bildtagningen och så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningsexponeringen i blåsans vägg.

Tolkning av bilder

Hos patienter med hyperkalemi, upptagning i mjukvävnad av radioaktiva läkemedel som söker sig till skelettet, kan observeras. Onormal ansamling kan även förekomma i levern, (till exempel vid levermetastaser) i mjält, binjurar eller hjärta, (till exempel vid infarkt eller perikardit), vilket kan resultera till bilddefekt (se även avsnitt 4.5).

Efter förfarandet

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under en timme.

Särskilda varningar

Oavsiktlig subkutan administrering av teknetium (^{99m}Tc) oxidronat ska undvikas eftersom perivaskulär inflammation har beskrivits (se avsnitt 4.8). Vid paravenös injektion ska injektionen omedelbart avbrytas.

För att undvika ansamling av radioisotopen i muskulaturen, ska ansträngande fysisk aktivitet undvikas direkt efter injektionen tills ett tillfredställande bensen har erhållits.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per flaska, d.v.s. är i princip ”natriumfritt”.

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Upptaget av teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat i skelettet kan minskas med extraösoöst upptag av radioisotop efter:

- kelater (järn- eller aluminiuminnehållande läkemedel)

- difosfonater
- olika cytostatika (vinkristin, cyklofosamid, doxorubicin, metotrexat)
- immunsuppressiva läkemedel (t.ex. kortison) och
- antibiotika (gentamicin, amfotericin, tetracyklin).

Regelbunden användning av läkemedel som innehåller aluminium (främst antacider) kan leda till ett onormalt högt upptag av teknetium (^{99m}Tc) i levern, troligen orsakat av bildandet av märkta kolloider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När man planerar administrering av radioaktiva läkemedel till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller ej. Alla kvinnor med en utebliven menstruation ska betraktas som gravida till dess motsatsen bevisats. Om det råder tveksamhet huruvida graviditet föreligger (om en menstruation har uteblivit, om kvinnan har mycket oregelbundna menstruationer, etc.), bör man erbjuda patienten alternativa metoder utan användning av joniserande strålning (om det finns några sådana metoder).

Graviditet

Vid undersökningar med radionuklider av gravida kvinnor utsätts även fostret för stråldoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar ska utföras under graviditet, när den troliga nyttan överskrider risken som modern och fostret utsätts för. Administrering av 740 MBq teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat till en patient där resultaten visar normalt skelettupptag med en absorberad dos på 4,6 mGy i livmodern. Dosen minskas till 2,1 mGy för patienter med ett högt skelettupptag och/eller svårt nedsatt njurfunktion.

Doser över 5 mGy ska betraktas som en potentiell risk för fostret.

Amning

Teknetium (^{99m}Tc) utsöndras i bröstmjölken.

Innan man administrerar ett radioaktivt läkemedel till en ammande kvinna, bör man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionukliden tills modern har slutat amma, samt vilket som är mest lämpliga valet av radioaktivt läkemedel, med tanke på utsöndringen av aktiviteten i bröstmjolk. Om administreringen bedöms vara nödvändig ska amningen avbrytas i 4 timmar och den utpumpade bröstmjölken kasseras.

Nära kontakt med spädbarn ska begränsas under 1 timme.

Fertilitet

Det är okänt vilken effekt administrering av teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat har på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Technescan HDP har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Information om biverkningar finns tillgänglig genom spontan rapportering. De rapporterade biverkningarna är anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, vegetativa reaktioner samt olika typer reaktioner vid injektionsstället och andra allmänna symtom. Symtomens debut kan vara fördröjda med 4 till 24 timmar efter administrering.

Biverkningstabell

Följande tabell innehåller biverkningar sorterade efter organsystemklasser enligt MedDRA:

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga från $\geq 1/100$ till $< 1/10$, mindre vanliga från $\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$, sällsynta från $\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$, mycket sällsynta $< 1/10\,000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar sorterade efter systemorganklass

<i>Systemorganklass (SOC)</i>	<i>Biverkningar</i>	<i>Frekvens</i>
Immunsystemet	Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner (t.ex. anafylaktisk chock, medvetslöshet, hjärt- och andningsstillestånd, överkänslighet, angioödem, takykardi, hypertoni, dyspné, bindhinneinflammation, rinit och nästäppa, dermatit, generaliserad klåda, ansiktsödem, larynxödem, tungödem och andra typer av ödem, urtikaria, erytem, hudutslag, dysgeusi, parestesi, hyperhidros)	Ingen känd frekvens*
Centrala och perifera nervsystemet	Vasovagala reaktioner (t.ex. synkope, cirkulationskollaps, yrsel, huvudvärk, takykardi, bradykardi, hypotoni, tremor, dimsyn, rodnad)	Ingen känd frekvens*
Magtarmkanalen	Kräkningar, illamående, diarré, buksmärta	Ingen känd frekvens*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Ingen känd frekvens*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. cellulit, dermatit, inflammation, smärta, erytem, svullnad) Bröstmärta Frossa	Ingen känd frekvens*

* Frekvensen kan inte beräknas från spontan rapportering

Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner

Anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner rapporterades med en rad olika symtom som varierade från lindriga hudreaktioner till anafylaktisk chock (se avsnitt 4.4).

Vegetativa reaktioner (centrala och perifera nervsystemet och magtarmkanalen)

Allvarliga vegetativa reaktioner som cirkulationskollaps eller synkope har rapporterats, men de flesta rapporterade vegetativa effekterna inkluderar dock gastrotestinalreaktioner, exempelvis illamående eller kräkningar. Andra rapporter inkluderar vasovagala reaktioner, exempelvis huvudvärk eller yrsel. De vegetativa effekterna anses snarare vara relaterade till själva undersökningen, särskilt hos oroliga patienter, men det kan inte uteslutas att produkten är en bidragande orsak.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner vid injektionsstället är relaterade till extravasering av det radioaktiva ämnet under injektionen och de rapporterade reaktionerna omfattar alltifrån lokal svullnad till cellulit.

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 3,6 mSv hos vuxna med normalt skelettupptag (eller 3,2 mSv med högt skelettupptag och/eller njursvikt) när en maximal rekommenderad aktivitet på 740 MBq administreras, biverkningar förväntas inträffa med låg sannolikhet.

Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara detsamma som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det möjliggör att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk-balansen. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I händelse av administrering av en strålningsöverdos av teknetium (99m)-oxidronat ska patientens absorberade dos om möjligt reduceras genom att öka radionuklidens eliminering från kroppen genom forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan vara av värde att beräkna den effektiva dosen som administrerades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka skelett, ATC-kod: V09BA01.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostik undersökning tycks teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös injektion distribueras teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat snabbt genom det extracellulära utrymmet.

Upptag i organ

Skelettupptaget startar nästan omedelbart och fortskrider snabbt. 30 minuter efter injektionen finns 10 % av den initiala dosen fortfarande kvar i hela blodet. Vid 1 timme, 2 timmar, 3 timmar och 4 timmar efter injektionen är dessa värden 5 %, 3 %, 1,5 % respektive 1 %.

Eliminering

Clearance från kroppen sker via njurarna. Av den administrerade aktiviteten utsöndras cirka 30 % inom den första timmen, 48 % inom två timmar och 60 % inom sex timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Minimala leveravvikelser påvisas vid en nivå på 30 mg/kg hos råttor. I subakuta toxicitetstudier reagerar inte råttor på en administrering av 10 mg/kg/dag i 14 dagar; hundar uppvisar histologiska förändringar i levern (mikrogranulom) efter 3 och 10 mg/kg/dag i 14 dagar. Hos hundar, som behandlades i 14 dagar i följd, observerades långvariga indurationer vid injektionsstället. Detta läkemedel är ej avsett att administreras regelbundet eller kontinuerligt. Reproduktions- och mutagenicitetsstudier och långtidsstudier av karcinogenicitet har ej genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tennkloriddihydrat
Gentisinsyra
Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12. För att undvika att försämra stabiliteten hos den radiomärkta lösningen, teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat, om utspädning skulle krävas, ska den spädas med 0,9 % natriumkloridlösning och får inte administreras samtidigt som andra intravenösa läkemedel och/eller parenteral nutrition.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning och märkning har en kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats för 8 timmar vid högst 25°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning, användarens eget ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalbehållaren. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.
Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med nationella föreskrifter för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml glasflaska (typ I) försluten med en propp av brombutylgummi och förseglad med krymplock i aluminium.
Förpackningsstorlek: fem flaskor i en kartonglåda.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel får tas emot, användas och administreras av endast behörig personal i avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, transport och avfallshantering omfattas av regler och/eller tillämpliga tillstånd från den behöriga myndigheten.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskydds- såväl som farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i flaskan är endast avsett för beredning av teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat-lösning och får ej administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått beredningsprocessen.

Anvisningar för extempore-beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om flaskan vid något tillfälle inte är intakt under beredningen av läkemedlet får flaskan ej användas.

Administreringsrutinerna måste utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av produkten och strålning av operatören. Lämplig avskärmning är obligatorisk.

Innehållet i denna sats är inte radioaktivt före extemporeberedningen. Dock, efter det att natriumperteknetat (^{99m}Tc) tillsätts måste adekvat avskärmning av den slutliga beredningen upprätthållas

Administrering av radioaktivt läkemedel medför risker för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, kräkningar och så vidare. Strålskyddsåtgärder enligt nationella föreskrifter måste därför vidtas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. TILLVERKARE OCH FÖRSÄLJARE

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11271

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 november 1993

Datum för den senaste förnyelsen: 9 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.09.2025

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) framställs med hjälp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator och sönderfaller med emission av gammastrålning med en energi på 140 KeV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium (^{99}Tc), vilket med tanke på dess långa halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år kan anses vara kvasistabilt. Dosimetriuppgifterna som anges nedan är från International Commission on Radiological Protection (ICRP:s publikation 128) och är beräknade enligt följande antaganden:

- Absorptionen sker främst i skelettet, med ytterligare lite absorption i njurarna, och utsöndring sker via det renala systemet. En fraktion motsvarande 0,5 av den injicerade aktiviteten antas absorberas av skelettet med en halveringstid på 15 minuter och behålls där med halveringstider på 2 timmar (0,3) och 3 dagar (0,7). Hos barn sker upptaget främst i de metafysiska tillväxtzonerna. Njurupptaget sätts till 0,02 där retentionen är identisk med helkroppsretention, med halveringstider (och fraktionerad retention) på 0,5 timmar (0,3), 2 timmar (0,3), och 3 dagar (0,4),
- I patologiska fall kan det förekomma högre upptag och/eller längre retention i skelettet, särskilt vid njursjukdomar. Den totala kroppsretention under 24 timmar, som normalt uppgår till 30 %, har rapporterats vara 40 % vid osteomalaci, 50 % vid primär hyperparatyreoidism, 60 % vid Pagets sjukdom och 90 % vid renal osteodystrofi. För beräkning av den absorberade dosen i patologiska fall, antas ett genomsnittligt skelettupptag på 70 %, utan utsöndring.

Strålningsexponering med normalt skelettupptag och utsöndring

Absorberade doser för ^{99m}Tc-märkta fosfonater

Organ	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Skelettytor	0,034	0,015	0,023	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
Gallblåsans vägg	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Magtarmkanalen					
Magsäckens vägg	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Tunntarmens vägg	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Tjocktarmens vägg	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Övre tjocktarmsvägg	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Nedre tjocktarmsvägg	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Hjärtvägg	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	0,0012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Muskler	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Esofagus	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
Tyreoidea	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
Övriga organ	0,0019	0,0023	0,0034	0,0050	0,0077
Effektiv dos [mSv/MBq]	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

Strålningsexponering med högt skeletttupptag och/eller svårt nedsatt njurfunktion:

Absorberade doser

Organ	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0040	0,0050	0,0072	0,011	0,021
Skelettytor	0,065	0,030	0,045	0,074	0,16
Hjärna	0,0037	0,0045	0,0063	0,0096	0,014
Bröst	0,0017	0,0021	0,0032	0,0050	0,0096
Gallblåsans vägg	0,0028	0,0036	0,0059	0,0085	0,013
Magtarmkanalen					
Magsäckens vägg	0,0025	0,0032	0,0051	0,0073	0,014

Organ	Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Tunntarmens vägg	0,0030	0,0038	0,0056	0,0085	0,015
Tjocktarmens vägg	0,0030	0,0038	0,0058	0,0091	0,016
Övre tjocktarmsvägg	0,0028	0,0036	0,0053	0,0086	0,015
Nedre tjocktarmsvägg	0,0033	0,0042	0,0065	0,0098	0,018
Hjärtvägg	0,0029	0,0036	0,0052	0,0077	0,014
Njurar	0,0029	0,0037	0,0056	0,0087	0,016
Lever	0,0026	0,0033	0,0049	0,0074	0,014
Lungor	0,0029	0,0037	0,0054	0,0081	0,015
Muskler	0,0029	0,0036	0,0053	0,0080	0,015
Esofagus	0,0025	0,0031	0,0045	0,0070	0,012
Äggstockar	0,0032	0,0041	0,0058	0,0088	0,016
Bukspottkörtel	0,0032	0,0040	0,0058	0,0088	0,016
Röd benmärg	0,011	0,010	0,017	0,032	0,071
Hud	0,0019	0,0024	0,0037	0,0060	0,011
Mjälte	0,0026	0,0034	0,0051	0,0084	0,015
Testiklar	0,0022	0,0027	0,0038	0,0060	0,011
Tymus	0,0025	0,0031	0,0045	0,0070	0,012
Tyreoidea	0,0031	0,0037	0,0053	0,0082	0,014
Urinblåsans vägg	0,0026	0,0035	0,0054	0,0073	0,015
Livmoder	0,0029	0,0037	0,0053	0,0081	0,015
Övriga organ	0,0030	0,0037	0,0055	0,0086	0,015
Effektiv dos [mSv/MBq]	0,0043	0,0045	0,0068	0,011	0,022

Den effektiva dos som uppnås vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 740 MBq teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat för en vuxen som väger 70 kg är cirka 3,6 mSv. För en administrerad aktivitet på 740 MBq är den typiska strålningsdosen till målorganet (skelettet) 25,2 mGy och den typiska strålningsdosen till det kritiska organet (blåsans vägg) är 34,8 mGy.

Vid högt skelettupptag och/eller njurinsufficiens uppnås en effektiv dos på 3 mSv vid administrering av en aktivitet på 740 MBq teknetium (^{99m}Tc)-oxidronat. Den strålningsdosen som absorberas av målorganet (skelettet) är 48,1 mGy och strålningsdos som absorberas av det kritiska organet (röda benmärgen) är 8,1 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

I likhet med andra läkemedel får detta läkemedel inte användas om injektionsflaskan skadas någon gång under beredningen av dess innehåll.

Beredningsmetod

Förberedelse för flerdosprogram

Tillsätt aseptiskt erforderlig mängd (3–10 ml) av natriumperteknetat(^{99m}Tc)lösning (fission eller icke-fission) med en maximal aktivitet på 14 GBq i en Technescan HDP-injektionsflaska.

Skaka i 30 sekunder så att innehållet löses upp. Beredningen är därefter klar för injicering.

Spädning ska helst ske med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Till en patient ska högst 1 mg av HDP (1/3 av injektionsflaskans innehåll) injiceras.

Egenskaper efter märkning

Efter märkning är lösningen färglös och klar till lätt genomskinlig.

Kvalitetskontroll

Undersöks med hjälp av två papperskromatografimetoder. En metod för förening A, (^{99m}Tc) teknetium i kolloidal form, och en metod för förening B, (^{99m}Tc) perteknetatjon enligt Europeiska farmakopén (monografi 2376).

1. Förening A: Ascenderande papperskromatografi med 9 g/l natriumkloridlösning R som mobil fas: Applicera 5 μl som en sträcka på cirka 15 cm. Använd en lämplig detektor för att bestämma fördelningen av radioaktivitet.

Teknetium oxidronat och Perteknetatjonen migrerar nära lösningsmedelsfronten, teknetium i kolloidal form stannar vid startpunkten.

2. Förening B: Ascenderande papperskromatografi (2.2.26) med vatten R, metanol R (15:85) som mobil fas:

Applicera 5 till 10 μl som en sträcka på cirka 15 cm. Använd en lämplig detektor för att bestämma fördelningen av radioaktivitet.

Perteknetatjonen migrerar nära lösningsmedelsfronten, teknetiumoxidronat och teknetium i kolloidal form stannar vid startpunkten.

Beräkna procentandelen av radioaktivitet som beror på teknetium oxidronat enligt följande formulär:
 $(^{99m}\text{Tc}) \text{ teknetiumoxidronat} = 100\% - (A+B)$

A= procentandelen av radioaktivitet som orsakas av förening A

B= procentandelen av radioaktivitet som orsakas av förening B

(^{99m}Tc) teknetiumoxidronat: minst 95 procent av den totala radioaktiviteten ska orsakas av teknetium-99m.