

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Octreoscan® 111 MBq/ml
valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Octreoscan toimitetaan kahdessa pullossa, joita ei saa käyttää erikseen.

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

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

Pullo B sisältää:

Pentetreotidia 10 mikrogrammaa

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

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

Emissio-ominaisuudet:

Gammasäteily 172 keV (90 %)

Gammasäteily 247 keV (94 %)

Röntgensäteily 23–26 keV

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten. Pakkaukseen kuuluu kaksi pulloa:

Pullo A: Radiofarmaseuttinen prekursori. Kirkas ja väritön liuos.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

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

Indium(¹¹¹In) (III)kloridilla radioleimattu pentetreotidiliuos on indisoitu täydentämään reseptoreja

kantavien maha-suolikanavan ja haiman neuroendokriinisten kasvainten (GEP-kasvainten) ja

karsinoidituumorien diagnosointia ja hoitoa siten, että sitä käytetään apuneuvona niiden

paikantamisessa. Kasvaimet, jotka eivät kannata somatostatiinireseptoreja, eivät kuvannu.

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

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

pystytä kuvantamaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT) varten tarvittava aktiivisuus riippuu käytettävistä laitteista.

Yleensä 110–220 MBq:n aktiivisuus yhtenä laskimonsisäisenä injektiona on riittävä 70 kg:n

painoiselle aikuiselle. Muiden aktiivisuusannosten on oltava perusteltuja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi ennen antoa potilaalle.

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

Ks. kohdasta 4.4 tietoa potilaan valmistelusta.

Kuvantaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys- tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

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

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Tietoja käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

Potilaan valmistelu

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

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

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

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

Kuvantamistulosten tulkinta

Positiivinen skintigrafia indium(¹¹¹In)-pentetreotidilla viittaa kudoksen somatostatiinireseptoreiden lisääntyneeseen tiheyteen, ei välttämättä pahanlaatuiseen sairauteen. Positiivinen löydös ei myöskään ole tunnusomainen GEP- ja karsinoidituumoreille. Jos skintigrafian tulos on positiivinen, on arvioitava myös muiden sellaisten sairauksien mahdollisuutta, joille ovat tyypillisiä korkeat paikalliset somatostatiinireseptoritiheydet. Somatostatiinireseptorien tiheys saattaa lisääntyä myös seuraavissa patologisissa tiloissa, joiden mahdollisuus on otettava huomioon: alkion kehityksessä hermostopienasta muodostuneen kudoksen tuumorit (paragangliooma, medullaarinen kilpirauhaskarsinooma, neuroblastooma, feokromosytooma), aivolisäkkeen tuumorit, keuhkojen endokriininen neoplasia (pienisoluinen karsinooma) meningeooma, rintasyöpä, lymfoproliferatiivinen tauti (Hodgkinin tauti, non-Hodgkinin lymfooma), sekä kertymän mahdollisuus lymfosyyttikeskittymien alueelle (subakuutit tulehdukset).

Toimenpiteen jälkeen

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

Erityisvaroitukset

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

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

Katso kohdasta 6.6 varotoimet ympäristölle koituvan vaaran suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei toistaiseksi ole kuvattu.

4.6 Fertilitiitti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

Ei ole olemassa kokemusta Octreoscanin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Octreoscanilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Lääkemuodon (yksi injektioannos) vuoksi tahaton yliannostus on epätodennäköistä. Indium(¹¹¹In)-pentetreotidin säteily-yliannostuksen sattuessa potilaaseen imeytynyttä annosta tulisi mahdollisuuksien mukaan pienentää lisäämällä radionuklidin eliminaatiota elimistöstä tehostetun diureesin ja virtsarakon tiheään tyhjentämisen avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kertyminen elimiin

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

Eliminaatio

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

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

Puoliintumisaika

¹¹¹In hajoaa stabiiliksi kadmiumiksi 2,83 päivän puoliintumisajalla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pullo A

Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ferrikloridiheksahydraatti

Pullo B

Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Inositoli
Gentisiinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Katso käyttövalmiiksi sekoitetun tuotteen säilytysehdot kohdasta 6.3.

Radiolääkkeet on säilytettävä radioaktiivisista materiaaleista annettujen kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Octreoscan toimitetaan yhtenä pakkauksena, johon kuuluu kaksi pulloa.

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

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

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

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

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

Katso kohdasta 12 ohjeet tämän lääkevalmisteen valmistelusta ennen antoa.

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

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

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

Jätteenkäsittelyohjeet:

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11778

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.12.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2021

11. DOSIMETRIA

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

Emissio-ominaisuudet:

Gammasäteily	172 keV	(90 %)
Gammasäteily	247 keV	(94 %)
Röntgensäteily	23–26 keV	

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

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

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

F_s	fraktionaalinen jakautuminen elimeen tai kudokseen
$T_{1/2}$	biologinen puoliintumisaika kertymiselle tai poistumiselle
a	osa F_s :stä, joka kertyy tai poistuu vastaavalla puoliintumisajalla. Miinusmerkki kuvaa kertymää.
\tilde{A}_s/A_0	kumuloitunut radioaktiivisuus elimessä tai kudoksessa suhteessa annettuun radioaktiiviseen annokseen

Imeytynyt annos suhteessa annettuun radioaktiiviseen annokseen (mGy/MBq)

Elin	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Virtsarakko	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Luiden pinnat	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Aivot	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Rinta	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Sappirakko	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Maha-suolikanava					
Mahalaukku	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Ohutsuoli	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Paksusuoli	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14

Elin	Imeytynyt annos suhteessa annettuun radioaktiiviseen annokseen (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
(Paksusuolen yläosa)	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15
(Paksusuolen alaosa)	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12
Sydän	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Munuaiset	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Maksa	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48
Keuhkot	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Lihakset	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Ruokatorvi	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Munasarjat	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Haima	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Punainen luuydin	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Iho	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Perna	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Kivekset	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Kateenkorva	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Kilpirauhanen	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Kohtu	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Muut elimet	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

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

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

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Älä käytä Octreoscania, jos havaitset näkyviä merkkejä valmisteen huonolaatuisuudesta.

Valmistusohjeet

Leimausohjeet:

- Lisää pullon A sisältö (indium(¹¹¹In)kloridi) pulloon B (lyofilisoitu pentetreotidi), jolloin saat valmisteen indium (¹¹¹In) pentetreotidi. Indiumkloridin saa ottaa pullosta vain pakkauksen mukana toimitetulla Sterican-neulalla (0,90 x 70).
 - Noudata sekoittamisen jälkeen 30 minuutin inkubaatioaikaa.
 - Valmisteen voi laimentaa 2–3 millilitralla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, jos ruiskeen käsittelemisen helpottamiseksi halutaan suurempi määrä liuosta.
 - Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, mikä voidaan tarkistaa lyijylasi-ikkunasta lyijyseinän takaa. Ellei liuos ole ohjeiden mukaista, se on hävitettävä.
 - Ota liuoksesta pieni näyte (joko laimennettuna tai laimentamattomana) laadun tarkistamiseksi. Ohjeet ovat seuraavassa kappaleessa.
 - Liuos on valmista käytettäväksi. Liuos on käytettävä 6 tunnin sisällä.
- Huomaa: Älä käytä lääkkeen valmistuksessa mitään muuta indium(¹¹¹In)kloridiliuosta kuin se, joka toimitetaan samassa pakkauksessa lyofilisoidun pentetreotidin kanssa.
- Käyttövalmiiksi tekemisen ja merkintöjen jälkeen vesipitoisen liuoksen pH on 3,8–4,3.

Laaduntarkistus

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

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Octreoscan 111 MBq/ml, beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Octreoscan tillhandahålles i två injektionsflaskor, som inte får användas separat.

Injektionsflaska A med 1,1 ml lösning som vid referenstidpunkten för aktiviteten innehåller:

Indium(¹¹¹In)klorid 122 MBq (111 MBq/ml)

Injektionsflaska B innehåller:

Pentetreotid 10 mikrogram

Efter beredning och märkning innehåller den erhållna lösningen indium(¹¹¹In)-pentetreotid 111 MBq/ml.

Indium(¹¹¹In) sönderfaller med en halveringstid på 2,83 dagar till stabilt kadmium (¹¹¹Cd).

Strålningsegenskaper:

Gammastrålning 172 keV (90 % abundans)

Gammastrålning 247 keV (94 % abundans)

Röntgenstrålning 23-26 keV

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel. Satsen består av två flaskor:

Injektionsflaska A: Stamlösning till radioaktivt läkemedel. Klar och färglös lösning.

Injektionsflaska B: Pulver för injektionsvätska, lösning. Vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostisk användning.

Indium(¹¹¹In)-pentetreotid binder specifikt till receptorer för somatostatin.

Efter radioaktiv märkning av pentetreotid med indium(¹¹¹In)klorid är den erhållna lösningen indicerad som diagnostiskt medel vid diagnostisering, lokalisering och utredning av receptorbärande gastro-entero-pankreatisk neuroendokrina (GEP) tumörer och av karcinoida tumörer. Tumörer som inte bär somatostatinreceptorer kommer inte att visualiseras.

Hos ett antal patienter med GEP eller karcinoida tumörer är receptortätheten otillräcklig för att möjliggöra visualisering med Octreoscan. Beaktas bör att tumören inte kan visualiseras hos ca 50 % av fallen med insulinom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Aktiviteten att administrera för enfotonstomografi (SPECT) är avhängig av tillgänglig utrustning. Generellt är en tillförd aktivitet genom enkel intravenös injektion om 110 till 220 MBq tillräcklig för en vuxen på 70 kg. Andra aktiviteter ska vara motiverade.

Nedsatt njurfunktion

Det är nödvändigt att noggrant överväga aktiviteten hos dessa patienter eftersom ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter. Hos patienter med markant nedsatt njurfunktion är administrering av ^{111}In -pentetrotid inte tillräddlig eftersom den huvudsakliga utsöndringsvägen är helt eller delvis ur funktion, vilket leder till ökad stråldos, se avsnitt 4.4.

Pediatriisk population

Beslut om att administrera pentetrotid (^{111}In) till barn måste tas av en specialist i nukleärmedicin, som är förtrogen med somatostatinreceptor-scintigrafi, efter att ha övervägt användande av alternativa radioaktiva läkemedel med lägre strålningsbelastning (särskilt PET). Pentetrotid (^{111}In) bör endast administreras till barn när alternativa radioaktiva läkemedel inte är tillgängliga eller ger ett tillfredsställande resultat i barnets kliniska situation.

Administreringsätt

Läkemedlet är avsedd för engångsbruk. Administreras genom intravenös injektion. Noggrann administrering är nödvändig för att undvika deposition av aktivitet utanför blodkärlet.

Läkemedlet måste färdigberedas innan det administreras till patienten.

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

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

Bildtagning

Bildtagningen kan utföras 4 och 24 timmar eller 24 och 48 timmar efter injektionen. Bilder tagna efter 4 timmar kan vara användbara för jämförelse och utvärdering av bilder på bukens aktivitet efter 24 timmar.

Om aktivitet observeras i buken efter 24 timmar, som inte med säkerhet kan tolkas som upptag i tumör eller i tarminnehållet, bör scintigrafien upprepas vid 48 timmar. Det är viktigt att ta två omgångar med bilder, varav åtminstone en med SPECT (eller SPECT/CT). Kortvarig bildtagning kan upprepas 48 timmar, 72 timmar och/eller 96 timmar efter injektionen, så att interfererande radioaktivitet har hunnit avlägsnas från buken.

Fysiologiskt upptag förekommer i mjälte, lever, njurar och urinblåsan. Upptag i sköldkörteln, hypofysen och tarmar ses hos flertalet patienter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva ämnet eller mot något av hjälpämnen listade i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar skall tillförseln av läkemedlet omedelbart avbrytas och, vid behov, intravenös behandling sättas in. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom endotrakealtub och ventilator finnas omedelbart tillgängliga.

Nytta/riskmotivering på individuell basis

För varje enskild patient gäller att exponering för strålning ska kunna motiveras med den sannolika nyttan. Den administrerade aktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt med hänsyn till vad som krävs för att erhålla önskad diagnostisk information.

Nedsatt njurfunktion

Det är nödvändigt att noggrant överväga aktiviteten hos dessa patienter eftersom ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter. Hos patienter med markant nedsatt njurfunktion är administrering av ^{111}In -pentetretid inte tillräddig eftersom den huvudsakliga utsöndringsvägen är helt eller delvis ur funktion, vilket leder till ökad stråldos. Administrering ska övervägas endast när den potentiella diagnostiska informationen överväger tänkbar skada av strålning. Tolkningsbara scintigram kan erhållas efter hemodialys under vilken den höga bakgrundsaktiviteten, åtminstone delvis, kan avlägsnas. Före dialys är avbildningarna icke-diagnostiska på grund av aktiviteten i cirkulationen. Efter dialys har ett upptag i lever, mjälte och tarmar som var högre än vanligt observerats. Vidare var aktivitet i cirkulationen högre än vanligt.

Pediatrik population

På grund av de potentiella riskerna med joniserande strålning från ^{111}In -pentetretid, bör det inte ges till personer under 18 år såvida inte värdet av den förväntade kliniska informationen anses överstiga tänkbara skador av strålningen.

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

Förberedelse av patienten

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

Till patienter som inte har diarré är det nödvändigt att ge laxermedel. Detta för att lättare kunna skilja stationär ackumulering av aktivitet i sjukliga förändringar i eller i närheten av tarmkanalen från rörliga ackumuleringar i tarminnehållet.

Indium(^{111}In)-pentetretid som inte är bundet till receptorer samt icke peptidbundet indium(^{111}In) utsöndras snabbt via njurarna. För att påskynda utsöndringen, för att reducera bakgrundsbruset och för att reducera stråldosen till njurarna och urinblåsan erfordras rikligt vätskeintag (minst 2 liter) i två eller tre dagar efter administreringen.

Vad gäller patienter som får octreotid i terapeutiskt syfte, rekommenderas att denna terapi sätts ut temporärt för att undvika en möjlig blockad av somatostatinreceptorer. Rekommendationen ges på empiriska grunder, ett absolut behov av denna åtgärd har inte påvisats. Hos vissa patienter tolereras inte utsättandet av terapin, detta kan förorsaka en förstärkning av sjukdomseffekten. Detta är särskilt vanligt hos patienter med insulinom, där risken för plötslig hypoglykemi måste beaktas, och hos patienter med karcinoida syndrom.

Om den ansvarige läkaren överväger att sätta ut patientens octreotidbehandling rekommenderas en tredagars utsättningsperiod.

Tolkning av bilder

Positivt resultat av scintigrafi med indium(^{111}In)-pentetretid återspeglar närvaron av en ökad förekomst av vävnad med somatostatinreceptorer snarare än en malign sjukdom. Dessutom är positivt upptag inte specifikt för GEP- och karcinoida tumörer. Vid positiva scintigrafiska resultat krävs utredning om eventuella andra sjukdomar, karakteriserade av hög lokal koncentration av somatostatinreceptorer. Ökad förekomst av somatostatinreceptorer kan även förekomma vid följande patologiska tillstånd: tumörer som uppstått i vävnad som embryologiskt härstammar från neurallisten, (paragangliom, medullärt thyreoideacarcinom, neuroblastom, feokromocytom), hypofystumörer, endokrin neoplasma på lungorna (småcelligt karcinom), meningiom, bröstkarzinom, lymfoproliferativ sjukdom (Hodgkins sjukdom, non-Hodgkins lymfom). Dessutom måste möjligheten till upptag i områden med lymfocytkoncentrationer (subakuta inflammationer) tas under beaktande.

Efter behandlingen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor bör begränsas under de första 36 timmarna efter administrering.

Specifika varningar

Hos diabetiker, som får höga insulindoser, kan administrering av pentetreotid förorsaka paradoxal hypoglykemi genom en tillfällig hämning av glukagonutsöndringen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, 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

Inga interaktioner med andra läkemedel har beskrivits till dags dato.

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. En kvinna med utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills 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

Det finns ingen erfarenhet av användning av Octreoscan hos gravida kvinnor.

Vid radionuklidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för stråldoser. Administrering av maximidosen för diagnostik till patienten, 220 MBq resulterar i en absorberad stråldos på 8,6 mGy till fostret. Inom detta dosområde förväntas inte att fostrets tillväxt skulle hämmas eller att letala skador, missbildningar eller funktionella störningar skulle uppstå. Emellertid kan risken för induktion av cancer och ärftliga skador vara förhöjd. Endast absolut nödvändiga undersökningar ska därför utföras under graviditet, där den troliga nyttan överlägset överstiger de risker som modern och fostret utsätts för.

Amning

Innan man administrerar ett radioaktivt läkemedel till en ammande kvinna ska man överväga möjligheten att uppskjuta administreringen av radionukliden till dess amningen har avslutats samt överväga det lämpligaste valet av radioaktivt läkemedel med tanke på utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om administreringen anses nödvändig är det inte nödvändigt att avbryta amningen. Men nära kontakt med spädbarn ska begränsas under första 36 timmarna efter administreringen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Octreoscan har ingen eller en försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som kan hänföras till administrering av Octreoscan är mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$). Inga specifika effekter har observerats. Symptomen som rapporterats påminner om vasovagala reaktioner eller om anafylaktoida läkemedelseffekter.

Utsättande av octreotidbehandling som en förberedelse inför scintigrafiundersökning kan framkalla allvarliga biverkningar. Dessa yttrar sig vanligtvis som de symptom patienten hade innan terapin sattes in.

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion eller utgör en risk för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 12 mSv, när maximal rekommenderad aktivitet på 220 MBq administreras, förväntas risken för dessa biverkningar 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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Läkemedelsformen (endos-injektion) gör att överdosering är osannolik. I händelse av administrering av en överdos strålning från indium(¹¹¹In)-pentetreotide ska patientens absorberade dos om möjligt reduceras genom att man ökar eliminationshastigheten för radionukliden från kroppen genom forcerad diures och frekventa blåstömningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka för tumördetektion.

ATC-kod: V09I B 01

Verkningsmekanism

Octreoscan fäster vid somatostatinreceptorer (huvudsakligen subtyp 2 och subtyp 5) i vävnad, där – som en konsekvens av sjukdom – cellytorna innehåller dessa receptorer i högre utsträckning än vanligt. Hos patienter, där sjukdomen inte lett till ökad receptortäthet, ger den scintigrafiska undersökningen inget resultat.

Vid carcinoider och GEP-tumörer är prevalensen för ökad receptortäthet i tumörvävnaden vanligtvis tämligen stor.

Farmakodynamisk effekt

Då det gäller preparatets farmakodynamiska effekter har endast begränsade studier utförts. Den biologiska aktiviteten in vitro är ca 30 % av den biologiska aktiviteten hos naturligt somatostatin. Den biologiska aktiviteten in vivo, mätt på råttor, är mindre än den som blir av likvärdig mängd av octreotid. Intravenös administrering av 20 µg pentetreotid resulterade i mätbar men mycket begränsad sänkning av serumgastrin- och serumglukagon-nivåerna hos några patienter. Detta varade i mindre än 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upptag i organ

Indium(¹¹¹In)-pentetreotid tas upp i följande organ: lever (cirka 2 % efter 24 timmar) och mjälte (cirka 2,5 % efter 24 timmar). Upptag i sköldkörteln och hypofysen förekommer men är inte reproducerbart. Upptaget i njurarna reflekterar delvis pågående eliminering via urinen samt delvis fördröjd utsöndring via njurarna.

Eliminering

Indium(¹¹¹In)-pentetreotid som inte är bundet till receptorer samt icke peptidbundet indium(¹¹¹In) utsöndras snabbt via njurarna. Ca 80 % av intravenöst administrerat radionuklidmärkt pentetreotid utsöndras renalt inom 24 timmar. Efter 48 timmar har 90 % utsöndrats. Utsöndringen via gallblåsan och senare avföringen är ca 2 % av administrerad aktivitet hos patienter med normal tarmfunktion.

Upp till 6 timmar efter administrering är radioaktiviteten i urinen företrädesvis intakt indium(¹¹¹In)-pentetretotid. Därefter utsöndras ökande mängder av icke-peptidbunden aktivitet.

Halveringstid

¹¹¹In sönderfaller till stabilt kadium med en halveringstid på 2,83 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från prekliniska studier observerades endast effekter vid exponering med avsevärt högre aktiviteter än maximal klinisk exponering, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning. Inga tester är gjorda på preparatets carcinogena potential eller dess påverkan på fertilitet eller embryotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska A
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor
Ferrikloridhexahydrat

Injektionsflaska B
Natriumcitratrihydrat
Citronsyramonohydrat
Inositol
Gentisinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Komponenterna i injektionsflaska A och injektionsflaska B har en hållbarhet på 24 timmar efter angiven referenstidpunkt/-datum för aktiviteten för indium(¹¹¹In).
Efter beredning: 6 timmar. Förvaras vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
För förvaringsanvisningar för berett läkemedel, se avsnitt 6.3.
Förvaring av radioaktiva läkemedel ska vara i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktiva produkter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Octreoscan tillhandahålles i en förpackning innehållande två injektionsflaskor:

- injektionsflaska A: 10 ml kvartsbelagd typ 1 glas med en teflonbelagd bromobutylgummipropp med blyskydd innehållande 1,1 ml indium (¹¹¹In)klorid lösning, motsvarande 122 MBq vid referenstidpunkten.
- injektionsflaska B: 10 ml typ I glas försluten med en brombutylgummipropp med ett orangefärgat kapsyllock, innehållande 10 mikrogram pentetretotid.

Injektionsflaskorna får inte användas separat. Båda injektionsflaskorna är förseglade med aluminiumkapsyler och förpackade i en försluten plåtburk. I burken finns även en kanyl av typen Sterican Luer Lock 0,90 x 70 mm / 20 G x 2 4/5 som ska användas vid märkningsprocessen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Deras mottagande, lagring, användning, transport och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller tillämpliga licenser utfärdade av lokal behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som tillgodoser strålskyddskrav såväl som farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsmått ska iakttas.

De båda injektionsflaskornas innehåll är endast avsett att användas för beredning av indium(¹¹¹In)-pentetreotid injektionsvätska i lösning och får inte administreras direkt till patienten utan att denne först har förberetts för detta.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering hänvisas till avsnitt 12.

Om injektionsflaskorna visar sig vara i skadat tillstånd under beredningen av denna produkt ska de inte användas.

Administreringsmetoderna ska utföras på så sätt att det föreligger minimal risk att läkemedlet kontamineras eller att användaren utsätts för strålning. Användning av adekvat strålskydd är obligatoriskt.

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risker för andra personer till följd av extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar, etc. Åtgärder för strålskydd ska därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Instruktioner för avfallshantering:

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11778

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för godkännande för försäljning: 11.12.1996

Datum för senaste förnyelse: 30.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.10.2021

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Indium(¹¹¹In) är cyklotronproducerat och sönderfaller till kadmium-111 (stabil) med en halveringstid på 2,83 dagar och emission av gammastrålning med en energi enligt tabellen nedan.

Gammastrålning 172 keV (90% abundans)
 Gammastrålning 247 keV (94% abundans)
 Röntgenstrålning 23-26 keV)

Följande strålningsdosimetri har beräknats enligt MIRD-systemet. Uppgifterna som listas nedan kommer från ICRP:s publikation nr 106 och har beräknats enligt följande antaganden:

Enligt den biokinetiska modell som ICRP 106 beskriver är ett av antagandena att intravenöst injicerad indium(¹¹¹In)-pentreotid upptas omedelbart i levern, mjälten, njurarna och sköldkörteln, medan resten fördelas homogent i den övriga kroppen. Mono- eller bifasiska exponentiella funktioner beskriver bäst de retentionsdata som man kommit fram till på experimentell väg. Data gällande biokinetik härstammar från patienter med karcinoidtumörer och med endokrina tumörer i magtarmkanalen. Uptaget i tumörvävnad i ett givet organ kan därför omfattas av de upptagsvärden som ges för respektive organ. Exkretionen sker huvudsakligen via njurarna medan mindre än 2 % utsöndras med avföringen. Man har funnit att 85 % utsöndras med urinen inom 24 timmar och detta är väl förenligt med modellen. Den oansenliga utsöndringen via magtarmkanalen upptas inte i modellen eftersom detta bidrag till den absorberande dosen är försumbar under normala omständigheter.

Organ	F_s	$T_{1/2}$	a	\tilde{A}_s/A_0
Lever	0,06	2 h 2,5 d 70 d	0,40 0,30 0,30	2,59 h
Mjälte	0,05	2,5 d	1,00	2,30 h
Njure	0,06	2,5 d	1,00	2,76 h
Sköldkörtel	0,001	2,5 d	1,00	2,76 min
Övriga organ och vävnader	0,829	3 h 2,5 d	0,90 0,10	6,90 h
Urinblåsa	1,00			
<i>Vuxna och över 15 år</i>				1,65 h
<i>10 år</i>				1,40 h
<i>5 år och 1 år</i>				54,3 min

F_s distributionsfraktion i organet eller vävnaden

$T_{1/2}$ biologisk halveringstid för upptag eller eliminering

a den fraktion av F_s som upptas eller elimineras vid motsvarande halveringstid.

Minustecken betyder upptag.

\tilde{A}_s/A_0 kumulerad aktivitet i organet eller vävnaden per enhet av given aktivitet

Organ	Absorberad dos per enhet av given aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Urinblåsa	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Benytar	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Hjärna	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Bröst	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Gallblåsa	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Magtarmkanal					
Magsäck	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Tunntarm	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Tjocktarm	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(Övre tjocktarm	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15
(Nedre tjocktarm	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12
Hjärta	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Njurar	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Lever	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48

Organ	Absorberad dos per enhet av given aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Lungor	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Muskler	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Matstrupe	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Äggstockar	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Bukspottkörtel	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Röd benmärg	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Hud	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Mjälte	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Testiklar	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Thymus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Sköldkörtel	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Livmoder	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Övriga organ	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Den effektiva dos som blir resultatet vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 220 MBq för en vuxen som väger 70 kg är 12 mSv .

Indium(¹¹¹In)-pentetreotid binder specifikt till somatostatinreceptorer, så målorganen kan inte definieras. För en administrerad aktivitet på 220 MBq är den typiska stråldosen till de kritiska organen – njurar, lever och mjälte – 90, 22 respektive 125 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOAKTIVA LÄKEMEDEL

Använd inte Octreoscan om det finns synliga tecken på nedbrytning.

Beredningsmetod:

Instruktioner för märkning

1. Tillsätt innehållet i injektionsflaska A indium(¹¹¹In)-klorid) till injektionsflaska B (frystorkat pentetreotid) för att erhålla produkten Indium (¹¹¹In) pentetreotid; endast kanylen Sterican (0,90 x 70) som tillhandahålles med den levererade patientdosen får användas för att dra upp indiumkloriden ur injektionsflaskan.
 2. Preparatet ska inkuberas i 30 minuter efter beredning.
 3. Preparatet kan spädas med 2-3 ml 0,9 % natriumklorid injektionsvätska om större volym erfordras för lättare hantering i sprutan.
 4. Lösningen måste vara klar och färglös och detta kan kontrolleras genom blyskydd som försetts med blyglas. Om lösningen inte uppfyller dessa krav ska den kasseras.
 5. Använd ett litet prov av preparatet (spätt eller ospätt) för kvalitetskontrollen, som beskrivs nedan.
 6. Preparatet är bruksfärdigt. Preparatet ska användas inom 6 timmar.
- OBS! Använd ingen annan indium(¹¹¹In)-klorid för beredning än den som levereras i samma förpackning som det frystorkade pentetreotidet.
Efter beredning och märkning är vattenlösningens pH 3,8-4,3.

Kvalitetskontroll:

Analys av indium(¹¹¹In)-bundna peptider och indium(¹¹¹In)-bundna icke-peptider kan göras på kiselgelimpregnerade glasfiberremsor. Iordningställ en torkad remsa, ca 10 cm lång och 2,5 cm bred

genom att markera en startlinje vid 2 cm, med ytterligare markeringar vid 6 och 9 cm. Sätt en droppe (5-10 μ l) av den beredda, märkta lösningen på startlinjen och framkalla i nygjord natriumcitratlösning 0,1M, justerad med HCl till pH 5. Efter ca 2-3 min har fronten nått markeringen 9 cm. Klipp remsan vid markeringen 6 cm och mät aktiviteten i båda halvorna. Icke-peptidbundet ^{111}In rör sig med fronten. Krav: Den nedre delen av kromatogrammet ska innehålla $\geq 98\%$ av den tillsatta aktiviteten