

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Indium (^{111}In) oxinate, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten

(Curium Netherlands no.: DRN 4908)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhden millilitran koostumus referenssiajankohtana:

Indium(^{111}In)kloridi 37 MBq (1 mCi)

Oksiini 0,025 mg

^{111}In hajoaa elektronikaappauksella ja sen puoliintumisaika on noin 67 tuntia (2,8 vuorokautta). Se emittoi gammasäteilyä, jonka pääasialliset energiat ovat 172 keV (91 %) ja 246 keV (94 %). Sisäisessä konversiossa emittoituu myös 23 ja 26 keV:n röntgensäteitä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Leimausliuos.

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Indium(^{111}In)oksiinia käytetään eristettyjen verisolujen in-vitro radioleimaukseen.

Leimattu valmiste annetaan laskimonsisäisesti ja sitä voidaan käyttää tutkimustarkoituksiin sopivalla kuvantamismenetelmällä.

Indium(^{111}In)-leimattuja verisoluja käytetään:

Indium(^{111}In)-leimatut leukosyytit tai granulositytit: Tulehduspesäkkeiden ja märkäpaiseiden kuvaaminen täydentämään muita kuvantamismenetelmiä; esimerkiksi paikallisten tulehdusten sijainnin selvittäminen (kuten vatsan märkäpesäkkeet), luutulehduksen vahvistaminen proteesin asettamisen jälkeen, tuntematonta alkuperää

olevan kuumeen tutkiminen ja tulehdukseen liittymättömien tulehduksellisten tilojen (kuten tulehduksellisten suolistosairauksien) arvioiminen. Luuston punaisen luuytimen alueella luutulehduskohdissa saattaa esiintyä vähentynyttä indium(¹¹¹In)-leukosyyttien kertymistä. Hajanaista tai diffuusia indium(¹¹¹In)leukosyyttien keuhkokertymistä tulee tulkita varoen, sillä se saattaa johtua fysiologisesti vähäisestä kertymästä.

Indium(¹¹¹In)-leimatut verihiutaleet (trombosyytit): Määrittämään verihiutaleiden elinikää ja biodistributiota, erityisesti kertymistä pernaan ja maksaan seuraavissa tapauksissa: trombosytopeniassa, valtimo- tai verisuonitukoksessa, valtimonpullistumassa ja tulehduksia hylkivässä munuais- tai maksasiirteessä.

Indium(¹¹¹In)-leimatut punasolut: Mahasuolistoalueen verenvuotoalueiden tutkiminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkepullo sisältää steriiliä isotonista liuosta, jota käytetään verisolujen in- vitro radioleimaamiseen. Leimattu valmiste annetaan laskimonsisäisesti.

4.2.1 ¹¹¹In-leimatut leukosyytit ja granulositytit

Aikuisille ja vanhuksille suositeltava aktiivisuus on 7,4-30 MBq:ta laskimonsisäisesti.

Gammakuvaukset ¹¹¹In-leimattujen leukosyyttien pesäkekasaantumien määrittämiseksi voidaan aloittaa 3-6 tunnin kuluttua injisoinnista. Kertymä tulehdusalueille selviää parhaiten kokokehokuvauksesta 24 tuntia injektion jälkeen.

4.2.2 ¹¹¹In-leimatut verihiutaleet

Aikuisille ja vanhuksille suositeltava annos on 1,85-3,7 MBq:ta verihiutaleiden elinikätkäytöksissä ja 3,7-18,5 MBq:ta verihiutaleiden jakautumistutkimuksessa. Molemmassa tapauksissa leimatut verihiutaleet annetaan laskimonsisäisesti.

Verihiutaleiden elinikätkäytöksissä näytteenoton ajoitus ja näytteiden määrä riippuvat tutkimuksen tarkoituksesta ja ennakoitavasta eliniästä. Suositellut näytteenottoajat ovat vähintään 20 minuuttia, 2, 3 ja 4 tuntia injektion jälkeen ja sitten päivittäin 10 päivän ajan.

Gammakuvaukset leimattujen verihiutaleiden kertymän määrittämiseksi voidaan aloittaa 2-6 tuntia injektion jälkeen. Kuvaus suositellaan tehtäväksi sarjana 48 ja 72 tuntia injektion jälkeen.

4.2.3 ¹¹¹In-leimatut punasolut

Aikuisille ja vanhuksille suositeltava annos on 3,7-18,5 MBq:ta laskimonsisäisesti annettuna.

4.2.4 Lasten tutkiminen

Lapsille annettava annos voidaan laskea aikuisen annoksesta painoon, kehon pinta-alaan ja ikään suhteuttamalla. Vastasyntyneen tai alle yksivuotiaan lapsen kohdalla on otettava huomioon kohde-elimien koko kehon kokoon verrattuna.

Pienille lapsille (alle 1-vuotiaalle) suositeltu annos on vähintään 10 % aikuisen annoksesta riittävän tarkkojen kuvien saamiseksi (ks. 5.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyuden ja anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus.

Jos yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen anto on lopetettava heti ja laskimonsisäinen hoito aloitettava tarvittaessa. Jotta hätätapauksessa voitaisiin toimia välittömästi, on varmistettava, että tarvittavat lääkevalmisteet ja lääketieteelliset laitteet, kuten endotrakeaaliputki, ovat heti saatavilla.

Indium (^{111}In)oksiiniliuos on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan eristettyjen verisolujen in-vitro leimaamiseen eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle.

Soluerottelussa käytettävät materiaalit saattavat aiheuttaa yliherkkyyttä. On hyvin tärkeää puhdistaa solut sedimentointiaineista ennen kuin ne injisoidaan takaisin potilaaseen.

Lähdekirjallisuudessa viitataan ^{111}In -leimattujen verisolujen kliinisen käytön yhteydessä pääasiassa potilaan omien verisolujen käyttöön. Luovutettujen verisolujen käyttöön liittyy riskejä.

Yksilöllisen hyödyn/riskin perustelu

Kun potilas altistetaan ionisoivalla säteilylle, annos on aina valittava yksilöllisesti niin, että sen voidaan perustellusti katsoa olevan potilaalle hyödyksi.. Annos on pidettävä vain niin pienenä kuin halutun diagnoosin tai hoitotuloksen saavuttamiseen välttämättä tarvitaan.

Pediatriiset potilaat

Katso pediatria potilaita koskevat tiedot kohdasta 4.2.

Indikaatiota on harkittava huolellisesti, koska efektiivinen annos per MBq on suurempi kuin aikuisilla (katso kohta 11).

Erytisiä varoituksia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitrassa injektiooliuosta, joten se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kortikosteroidien ja antibioottien on raportoitu vähentävän indium(¹¹¹In)- leimattujen leukosyyttien kertymistä märkäpaiseisiin, mutta siitä ei ole varmaa näyttöä. Hoidossa hyviä tuloksia antavien antibioottien voidaan olettaa heikentävän leukosyyttien migraatiota pienentyneen kemotaktisen stimuluksen takia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Aiottaessa antaa radioaktiivisia lääkevalmisteita hedelmöittymisikäisille naisille on aina yritettävä selvittää, onko potilas raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epäselvissä tilanteissa on tärkeää pitää säteilytaso vain sen suuruisena kuin haluttujen kliinisten tietojen saamiseen välttämättä tarvitaan. On pyrittävä myös harkitsemaan muita teknisiä vaihtoehtoja, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

Indium(¹¹¹In)oksiinilla leimattujen verisolujen vaikutuksesta raskaana oleviin naisiin ei ole tietoa. Eläinkokeissa indiumin on todettu aiheuttavan epämuodostumia.

Käytettäessä radionuklidimenetelmiä raskaana oleviin naisiin säteily kohdistuu sikiöönkin. Potilaalle saa tehdä raskauden aikana vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, jos edut voidaan olettaa potilaalle ja sikiölle aiheutettavaa vaaraa suuremmiksi.

Imetys

Ennen kuin imettäville äideille annetaan radioaktiivista lääkevalmistetta, on pyrittävä harkitsemaan, voidaanko tutkimusta siirtää imetyksen loppumiseen asti. Lisäksi on harkittava, onko käytettävä radioaktiivinen valmiste paras ratkaisu ottaen huomioon aineen erittyminen rintamaitoon. Jos In-111-leimattujen verisolujen antaminen katsotaan välttämättömäksi, ei imettämisen keskeyttäminen ole suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavat haittavaikutukset on tunnistettu indium-111-leimatuilla verisoluilla (eli leimattujen verisolujen takaisininjektioon tarkoitettussa suspensiossa):

<u>Immuunijärjestelmä</u> Yleisyys tuntematon (ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella)	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys.
--	--------------------------------------

Indium(¹¹¹In)-leimattujen verisolujen on todettu aiheuttavan hyvin vähän iho- tai muina reaktioina ilmenevää yliherkkyttä. Solujen erottelussa käytettävät aineet voivat myös aiheuttaa allergisia reaktioita. On hyvin tärkeää, että soluista poistetaan sedimentoitavat aineet ennen kuin ne injisoidaan takaisin potilaaseen (katso myös kohta 4.4).

Ionisoivan säteilyn tuottama altistus on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska leimattujen leukosyyttien efektiivinen annos on 10,8 mSv [leimattujen trombosyyttien osalta 7,2 mSv] leimattujen leukosyyttien suurimmalla suositellulla aktiivisuudella 30 MBq [trombosyyttien tapauksessa 18,5 MBq], näiden haittavaikutusten esiintyminen on epätodennäköistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Indium(¹¹¹In)-leimattujen verisolujen yliannostukseen on olemassa hyvin vähän hoitokeinoja, koska radionuklidin poistuminen riippuu yksinomaan solujen fysiologisesta hajoamisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: V09HB

Normaalisti annetut indium(¹¹¹In)-leimattujen verisolujen määrät eivät yleensä aiheuta farmakologisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Indium muodostaa kyllästetyn (1:3) yhdisteen 8-hydroksikinoliini (oksiinin) kanssa. Yhdiste on neutraali ja rasvaliukoinen, minkä ansiosta se voi läpäistä solukalvon. Solun sisällä indium kiinnittyy lopulta sytoplasman komponentteihin; solu päästää vapautuneen 8-hydroksikinoliinin ulos. Leimattaessa soluja indium (^{111}In)oksiinilla tapahtuu todennäköisesti vaihtoreaktio hydroksikinoliinikantajan ja indiumiin voimakkaammin reagoivien solukomponenttien välillä. Indiumoksiinin alhainen stabiilisuus (stabiilisuusvakion arvioidaan olevan 10^{10}) vahvistaa tätä teoriaa.

Indium(^{111}In)-leimatut verisolut seuraavat ei-leimattujen solujen reittejä, joten kertymät ovat selvästi nähtävissä.

Injektion jälkeen 60 % suonensisäisesti annetuista leimatuista leukosyyteistä kertyy välittömästi maksaan, pernaan, luuytimeen ja muihin kudoksiin.

Viipymä keuhkoissa on hyvin lyhytaikainen. Loppuosa poistuu verenkierrosta 5-10 tunnin puoliintumisajalla, jolloin siitä imeytyy vielä maksaan 20 %, pernaan 25 %, luuytimeen 30 % ja 25 % muihin elimiin.

Poistuminen kokonaan verestä vaihtelee huomattavasti leukosyyttejä vastaanottaneesta potilaasta, ruiskutetuista soluista ja käytetyistä leimaamismenetelmistä.

Indium(^{111}In)-leimatut leukosyytit kertyvät tulehdus- ja märkäpesäkealueille.

Indium(^{111}In)-leimatut punasolut ovat hyvin säilyviä ja takaisin injisoituina käyttäytyvät kuin leimaamattomat solut. Ne pysyttelevät verisuonistossa ja poistuvat sieltä ainoastaan, jos verenvuodon aikana punasoluja tuhoutuu tai menetetään. Indium-111 on vahvasti sitoutunut soluihin eikä aiheuta käytännöllisesti katsoen lainkaan vatsasuolistoeritystä normaaliin suolistoon, joten verisuonisto on selvästi nähtävissä 72 tunnin ajan. Leimatut punasolut paljastavat piilevän vatsasuolistovuodon esiintymisen ja/tai esiintymisalueen.

Terveelle yksilölle suonensisäisesti annetuista indium(^{111}In)-leimatuista verihiutaleista osa siirtyy nopeasti maksaan ja pernaan johtuen marginoituvien solupoolien tasapainosta näissä elimissä. Loput solut jäävät verenkiertoon verihiutaleiden jäljellä olevaksi eliniäksi.

Noin 30 % suonensisäisesti annetusta määrästä siirtyy välittömästi pernaan ja noin 10 % maksaan. Loput poistuvat verenkierrosta n. 4 päivän puoliintumisajalla ja pernaan siirtyy (5 %), maksaan (20 %), luuytimeen (25 %) ja muihin kudoksiin (10 %).

Tavallisesti verihiutaleet säilyvät veressä noin 9 päivän ajan ja tuhoutuvat sitten elinikänsä vuoksi pääasiassa pernassa ja luuytimessä. Lyhyet eliniät liittyvät erilaisiin sairaustiloihin, kuten trombosytopeniaan.

Indium(^{111}In)-leimatut verihiutaleet kertyvät myös aktiivisen trombimuodostuksen alueille ja hylkivään siirännäiseen.

Leimattujen leukosyyttien ja verihiutaleiden poistuminen maksasta ja pernasta on hidasta. Lisäksi virtsaan tai ulosteeseen erittyvät määrät ovat hyvin pienet. Poistuminen kehosta tapahtuu todennäköisesti pääasiassa hajoamisena stabiiliksi kadmiumiksi. Dosimetrialaskuja varten kehosta poistumisen oletetaan olevan saman kuin ionisen indiumin (puoliintumisaika 70 tuntia).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indium(¹¹¹In)oksiinilla leimattujen verisolujen on todettu olevan elinkykyisiä leimaamisen jälkeen ja osallistuvan normaaliin solujen liikkumiseen ympäri kehoa. Indium(¹¹¹In)oksiinilla leimatuissa ihmisen lymfosyyteissä on todettu joitakin kromosomipoikkeamia.

Radioaktiivisella aineella leimautumisen jälkeen 8-hydroksikinoliinin uskotaan vapautuvan leimatuista soluista. Tämä ja mikä tahansa reagoimaton indiumoksiini poistetaan solujen prosessoinnin aikana ennen aineen antamista potilaalle. Tutkimukset osoittavat kuitenkin, että rotille annettu indium(¹¹¹In)oksiini (n. 0,3 mg oksiinia/kg) ei aiheuttanut myrkytysoireita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Indium(¹¹¹In)oksiini:
natriumasetaatti,
etikkahappoanhydridi
natriumkloridi,
vetykloridihappo,
injektionesteisiin käytettävä vesi.
pH = 2,5-3,5

Tris-puskuri:
tris(hydroksimetyyli)aminometaani,
vetykloridihappo,
injektionesteisiin käytettävä vesi.
pH=7,9-8,1

6.2 Yhteensopimattomuudet

Joutuessaan kosketuksiin täysveren kanssa verisoluja leimaava indium(¹¹¹In)oksiini muodostaa nopeasti indium-111-leimattua transferriniä. Siksi leimattavien verisolujen valmistelussa täytyy olla varovainen, jotta ei-toivotut verisolut ja muut veren proteiinit saadaan poistettua.

Reagenssien valmistuksessa käytettävien lasitarvikkeiden huolellinen puhdistus on hyvin tärkeää metallisten epäpuhtauksien poistamiseksi.

6.3 Kesto aika

Indium(¹¹¹In)oksiinin kesto aika on yksi vuorokausi aktiivisuuden referenssiajankohdasta. Viimeinen käyttö päivä on jokaisen pullon etiketissä ja kuljetuspakkauksessa. Tris-puskurin kesto aika on kolme vuotta valmistuspäivästä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Valmiste ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita.

Valmiste on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien määräysten mukaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Indium(¹¹¹In)-oksinaatti: 10 ml:n lasipullo (tyypin 1 lasia, Ph. Eur.), suljettu bromobutylikumitulpalla ja värittömällä alumiinisella repäisykorkilla. Toimitetaan lyijysuojuksessa.

Tris-puskuri: 10 ml:n lasipullo (tyypin 1 lasia, Ph. Eur.), suljettu bromobutylikumitulpalla ja keltaisella alumiinisella repäisykorkilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Radiofarmaseuttisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja annostella vain valtuutetut henkilöt määritellyissä kliinisissä olosuhteissa. Niiden vastaanotto, säilytys, käyttö, siirtäminen ja hävittäminen on paikallisen pätevä viranomaisen määräysten ja/tai asianmukaisten lupien alaista toimintaa.

Radiofarmaseuttiset lääkkeet on valmistettava niin, että valmistus täyttää sekä säteilyturvallisuuden ja farmaseuttisen laadun vaatimukset. Valmistuksessa on noudatettava asianmukaista aseptiikkaa.

Jos jossakin tämän tuotteen valmistuksen vaiheessa ampullien eheys on kyseenalainen, niitä ei saa käyttää.

Annostelu on tehtävä niin, että minimoidaan lääkevalmisteen kontaminoitumisen riski ja käyttäjien säteilyttäminen. Riittävä suojaus on pakollinen.

Radiofarmaseuttisten lääkkeiden annostelu luo muihin henkilöihin kohdistuvan riskin, joka aiheutuu ulkoisesta säteilytyksestä tai virtsan, oksennuksen jne. roiskumisesta. Siksi kansallisten määräysten mukaisesta säteilysuojauksesta on huolehdittava.

Jätteen hävittämisohjeet:

Käyttämättömän Indium(¹¹¹In)oksiinin on annettava hajota, kunnes aktiivisuus on pudonnut sellaiselle tasolle, että sitä ei enää katsota paikallisten määräysten mukaan radioaktiiviseksi. Sen jälkeen se voidaan hävittää haitattomana jätteenä. Tris-puskuria sisältävät käyttämättömät ampullit voi hävittää haitattomana jätteenä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993 / 17.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.08.2021

11. DOSIMETRIA

Tiedot ovat peräisin julkaisusta ICRP 53 (International Commission on Radiological Protection, "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals", Pergamon Press, 1988. Annals of ICRP, vol. 18 (1-4), 1987).

¹¹¹In-leimatut leukosyytit

Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)

Elin	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	3,1E-01	4,0E-01	5,9E-01	8,2E-01	1,4E+00
Virtsarakon seinämä	7,2E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,1E-01
Luuston pinta	3,5E-01	5,0E-01	8,0E-01	1,4E+00	2,9+00
Rinta	9,0E-02	9,0E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,9E-01
Suolisto					
Mahalaukun seinämä	2,8E-01	3,3E-01	4,9E-01	6,8E-01	1,1E+00
Ohutsuoli	1,6E-01	1,9E-01	2,9E-01	4,3E-01	7,1E-01
ULI	1,6E-01	1,9E-01	3,0E-01	4,7E-01	7,8E-01
LLI	1,3E-01	1,6E-01	2,4E-01	3,3E-01	5,4E-01
Sydän	1,7E-01	2,1E-01	3,0E-01	4,3E-01	7,3E-01
Munuaiset	3,3E-01	3,9E-01	6,0E-01	8,7E-01	1,4E+00
Maksa	7,1E-01	8,8E-01	1,3E+00	1,8E+00	3,2E+00
Keuhkot	1,6E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,6E-01	8,1E-01
Munasarjat	1,2E-01	1,7E-01	2,4E-01	3,5E-01	5,6E-01
Haima	5,2E-01	6,1E-01	9,1E-01	1,3E+00	2,1E+00
Luuydin	6,9E-01	8,8E-01	1,3E+00	2,3E+00	4,5E+00
Perna	5,5E+00	7,6E+00	1,1E+01	1,7E+01	3,0E+01
Kivekset	4,5E-02	6,4E-02	9,9E-02	1,5E-01	2,8E-01
Kilpirauhanen	6,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,1E-01	3,8E-01
Kohtu	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,0E-01
Muut kudokset	1,1E-01	1,4E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,3E-01
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	5,9E-01	7,9E-01	1,2E+00	1,8E+00	3,2E+00

¹¹¹In-leimatut verihiutaleet:

Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)

Elin	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	3,7E-01	4,7E-01	7,2E-01	1,0E+00	1,8E+00
Virtsarakon seinämä	6,6E-02	9,2E-02	1,4E-01	2,2E-01	3,9E-01
Luuston pinta	2,3E-01	3,2E-01	5,1E-01	8,7E-01	1,8E+00
Rinta	1,0E-01	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,9E-01
Suolisto					
Mahalaukun seinämä	3,5E-01	4,1E-01	6,0E-01	8,3E-01	1,4E+00
Ohutsuoli	1,4E-01	1,7E-01	2,7E-01	4,2E-01	7,4E-01
ULI	1,4E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,7E-01	8,0E-01
LLI	9,7E-02	1,3E-01	2,0E-01	2,9E-01	5,0E-01
Sydän	3,9E-01	4,8E-01	7,1E-01	1,0E+00	1,8E+00
Munuaiset	4,1E-01	5,0E-01	7,6E-01	1,1E+00	1,8E+00
Maksa	7,3E-01	9,1E-01	1,3E+00	1,9E+00	3,4E+00
Keuhkot	2,8E-01	3,6E-01	5,5E-01	8,5E-01	1,5E+00
Munasarjat	9,8E-02	1,3E-01	2,0E-01	3,1E-01	5,3E-01
Haima	6,6E-01	7,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,6E+00
Luuydin	3,6E-01	4,6E-01	6,8E-01	1,1E+00	2,1E+00
Perna	7,5E+00	1,0E+01	1,5E+01	2,3E+01	4,1E+01
Kivekset	4,3E-02	6,0E-02	9,1E-02	1,4E-01	2,7E-01
Kilpirauhanen	8,1E-02	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	5,4E-01
Kohtu	9,5E-02	1,2E-01	1,8E-01	2,8E-01	4,9E-01
Muut kudokset	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,1E-01	5,6E-01
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	7,0E-01	9,3E-01	1,4E+00	2,1E+00	3,7E+00

ICRP 80:n aikuisille tuottama efektiivinen annos indium(¹¹¹In)-leimattuja leukosyytejä on 3,6E-01 mSv/MBq . Tässä tapauksessa 30 MBq:n annos indium(¹¹¹In)-leimattuja leukosyytejä tuottaa 10,8 mSv:n efektiivisen annoksen.

Lisäksi ICRP 80:n aikuisille tuottama efektiivinen annos indium(¹¹¹In)-leimattuja verihiutaleita on 3,9E-01 mSv/MBq.. Tässä tapauksessa 18,5 MBq:n annos indium(¹¹¹In)-leimattuja verihiutaleita tuottaa 7,2 mSv:n efektiivisen annoksen.

Nämä efektiiviset annokset vastaavat tavallisia radiografisista tutkimuksista aiheutuvia annoksia.

Pienille lapsille (alle 1-vuotiaille) annetusta 3 MBq:n annoksesta indium(¹¹¹In)-leimattuja leukosyytejä absorboituu maksaan 90 mGy:tä ja siitä aiheutuu 9,6 mSv:n efektiivinen annos. Samoin 1,85 MBq:n annoksesta indium(¹¹¹In)-leimattuja verihiutaleita absorboituu pernaan 76 mGy:tä ja siitä aiheutuu 6,8 mSv:n efektiivinen annos.

ICRP 53 ei anna tietoa indium(¹¹¹In)-leimattujen punasolujen dosimetriasta.

Kuitenkin samalla menetelmällä voidaan laskea seuraavat efektiiviset annokset:

	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	4,0E-01	4,0E-01	7,0E-01	1,1E+00	2,0E+00

18,5 MBq:n annoksesta indium (^{111}In)-leimattuja punasoluja aiheutuva efektiivinen annos on 7,4 mSv:tä.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Verisolujen leimausohjeet

Leukosyyttien leimaus:

1. 50 ml ruiskussa 4,5 ml ACD:tä
30 ml verta
3 ml hydroksietyylitärkkelystä
2. Sekoita kevyesti, jätä sedimentoitumaan pystyasentoon männän päälle 45-60 minuutiksi.
3. Siirrä verihiutalerikas (PRP=platelet rich plasma) perhossysteemin kautta steriileihin putkiin/pulloihin. Vältä kontaminoitumista punasolujen kanssa.
4. Sentrifugoi PRP 130-170 g:aa 5-10 minuuttia.
5. Poista kaikki supernatanttiplasma ja siirrä steriileihin putkiin/ pulloihin.
6. Suspensoi solut 2 ml (suolaliuokseen tai PBS-liuokseen).
7. Sentrifugoi supernatanttiplasma 1000 g:ssa 10 minuuttia.
8. Siirrä supernatantti steriiliin pulloon.
9. Lisää 0,4 ml Tris-puskuria 1 ml:aan indium(^{111}In)oksiinia. On suositeltavaa lisätä tris-puskuri juuri ennen valmisteen annostelua verisoluihin, jotta adsorboituminen lasiampulliin tai ruiskuun estetään.
10. Inkuboi 4-37 MBq indium(^{111}In)oksiinia 15 minuuttia solususpension kanssa.
11. Tee plasma happamaksi pH 6,5:een (0,8 ml ACD:tä/ 10 ml plasmaa).
12. Lisää 5 ml ACD-plasmaa leimattuun solususpensioon.
13. Sentrifugoi 170 g:ssa 5 minuuttia, säilytä supernatantti aktiivisuusmittausta varten (=A).
14. Suspensoi uudelleen 2-5 ml ACD-plasmaan ja mittaa aktiivisuus (=B).
15. Laske leimautumisprosentti (=B/A+B).

Trombosyyttien leimaus:

Kerää 42,5 ml verta 7,5 ml:aan ACD:tä ja sentrifugoi 15 minuuttia 200 g:ssa. Supernatantti verihiutalerikas (PRP=platelet rich plasma) kerätään ruiskuun ja tehdään happamaksi ACD:llä, 0,1 ml:aa yhtä PRP ml:aa kohti. Sentrifugoi PRP 640 g:ssa. Supernatantti verihiutaleköyhä (PPP=platelet poor plasma) poistetaan ja jäljelle jääneet solut suspensoidaan 3 ml:aan suolaliuosta. Lisää 0,4 ml Tris-puskuria 1 ml:aan indium(^{111}In)oksiinia. On suositeltavaa lisätä tris-puskuri juuri ennen valmisteen annostelua verisoluihin, jotta adsorboituminen lasiampulliin tai ruiskuun estetään. Leimaa trombosyyttisuspensio 4-37 MBq

indium(¹¹¹In)oksiinia. Inkuboi huoneen- lämmössä 20 minuuttia. Kun inkubointi on loppunut, PPP täytetään 5 ml:aan ja mitataan aktiivisuus.

Vapaa indium (=supernatantti) poistetaan sentrifugoimalla 1000 g:lla 15 minuuttia ja siirretään pois. Trombosyytit suspensoidaan 3 ml:aan PPP:aa.

Ylimääräistä PPP:tä lisätään 5 ml:aan ja mitataan jälleen aktiivisuus leimaantumistehokkuuden laskemiseksi. Suspensio on nyt valmis injisoitavaksi.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Indium(In-111)oxinat, stamlösning till radioaktivt läkemedel

(Curium Netherlands no.: DRN 4908)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Per ml vid referensdatum:

Indium(¹¹¹In)klorid 37 MBq (1 mCi)

Oxin 0,025 mg

¹¹¹In sönderfaller genom elektroninfångning med en halveringstid på ca 67 timmar (2,8 dygn) och avger gammastrålning med huvudsakliga energinivåer vid 172 keV (91 %) och 246 keV (94 %). Röntgenstrålar på 23 och 26 keV avges också genom intern omvandling.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Märkningslösning.

Stamlösning till radioaktiva läkemedel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Indium(¹¹¹In)oxin används vid radioaktiv in vitro märkning av separerade blodkroppar, som sedan administreras intravenöst för ett antal olika undersökningar, där sedan lämplig avbildningsprocess används.

Indium(¹¹¹In)-märkta blodkroppar används:

Indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter eller granulocyter: Lokalisering av inflammatoriska processer och abscesser som komplement till andra avbildande undersökningar; exempelvis lokalisering av fokala infektioner (som bukabscesser), fastställande av beninfektion efter insättning av protes, utredning av feber av okänd anledning och

bedömning av inflammatoriska åkommor, vilka inte härrör från infektioner (som t.ex. inflammatoriska tarmsjukdomar). I områden av skelettet där röd benmärg bildas kan osteomyelit vara orsaken till reducerat upptag av (^{111}In)-märkta leukocyter. Diffust pulmonellt upptag av indium(^{111}In)-märkta leukocyter ska tolkas med försiktighet, då detta kan vara beroende på fysiologiskt lågt upptag.

Indium(^{111}In)-märkta trombocyter: Bestämning av trombocytöverlevnad och biodistribution, särskilt mjält- och leverupptag i följande fall: trombocytopeni, arteriell eller vaskulär trombos, aneurysm och lokalisering av inflammation vid avstötning av njur- och bukspottkörteltransplantat.

Indium(^{111}In)-märkta erythrocyter: Utredning av gastrointestinala hemorragiska härdar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Flaskan innehåller en steril, isoton lösning för radioaktiv in vitro-märkning av blodkroppar, som sedan administreras intravenöst.

4.2.1 ^{111}In -märkta leukocyter och granulocyter

Rekommenderad aktivitet för vuxna och äldre är 7,4–30 MBq via intravenös injektion.

Scintigrafiska studier för att upptäcka fokal ackumulering av ^{111}In -märkta leukocyter kan påbörjas 3–6 timmar efter administrering. Ackumulering i inflammatoriska skador är emellertid mer markerad vid scanning 24 timmar efter injektionen.

4.2.2 ^{111}In -märkta trombocyter

Rekommenderad aktivitet för vuxna och äldre är 1,85–3,7 MBq för studier av trombocytöverlevnad och 3,7–18,5 MBq för studier av trombocytdistributionen. I båda fallen injiceras de märkta trombocyterna intravenöst.

Vid studier av trombocytöverlevnad beror provtagningens tidpunkt och antalet prover som ska tas på studiens syfte och den förutsedda överlevnadstiden. Provtagning rekommenderas åtminstone vid 20 minuter, 2, 3 och 4 timmar efter injektion och dagligen därefter upp till 10 dagar.

Scintigrafiska studier för att spåra ackumulering av märkta trombocyter kan påbörjas 2–6 timmar efter administrering. Rekommenderad bildtagning: seriellt 48 och 72 timmar efter injektion.

4.2.3 ^{111}In -märkta erythrocyter

Rekommenderad aktivitet för vuxna och äldre är 3,7–18,5 MBq via intravenös injektion.

4.2.4 Pediatrisk population

Den aktivitet som ska tillföras barn kan beräknas genom att korrigera vuxendosen efter barnets vikt, kroppsytta och ålder. När det gäller nyfödda eller spädbarn under ett år måste man också räkna med målorganets storlek i förhållande till hela kroppen.

För spädbarn (upp till ett år gamla) rekommenderas en minimidos på 10 % av den rekommenderade dosen till vuxna för att erhålla bilder av tillräckligt god kvalitet (se avsnitt 5.4).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner.

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner inträffar, ska administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling vid behov påbörjas. För att kunna vidta omedelbara åtgärder i nödsituationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning, såsom endotrakealtub, finnas omedelbart tillgängliga.

Indium(¹¹¹In)oxinlösningen är endast ämnad för användning vid in vitro-märkning av separerade blodkroppar och får inte administreras direkt till patienten.

Material som används i cellseparation kan orsaka överkänslighetsreaktioner. Det är mycket viktigt att cellerna rengörs från sedimenteringsmedel innan de återinjiceras i patienten.

Litteraturreferenser om klinisk användning av ¹¹¹In-märkta blodkroppar refererar huvudsakligen till användning av autologa blodkroppar; administrering av blodkroppar från blodgivare är förknippat med risker.

Nytta/risk-motivering på individuell basis

När en patient exponeras för joniserande strålning ska dosen alltid väljas på individuell basis så att den motiverat kan anses vara till fördel för patienten. Den aktivitet som administreras måste vara så låg som möjligt med hänsyn till vad som krävs för att erhålla önskad diagnostisk information.

Pediatrisk population

Information om användning i pediatrisk population finns i avsnitt 4.2.

Det krävs ett noggrant övervägande av indikationen, eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter injektionslösning, dvs. är i princip natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Det har rapporterats att kortikosteroider och antibiotika ger reducerat upptag av indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter i abscesser, men detta har inte bevisats. Antibiotika som ger önskad effekt vid behandling kan förväntas försämra transporten av leukocyter på grund av reducerad kemotaktisk stimulans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder / Preventivmedel hos män och kvinnor

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. När osäkerhet råder är det viktigt att stråldosen begränsas till minsta möjliga som ger önskad klinisk information. Alternativa tekniker, där joniserande strålning inte används, bör övervägas.

Graviditet

Det finns inga data om effekterna av indium(¹¹¹In)oxin-märkta blodkroppar på gravida kvinnor. I djurförsök har indium konstaterats ha teratogena effekter.

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

Amning

Innan man tillför ett radioaktivt läkemedel till en ammande kvinna bör man överväga om det är rimligt att uppskjuta undersökningen tills amningen upphör och om det mest lämpliga valet av radioaktivt läkemedel har gjorts med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. I de fall där administrering av In-111-märkta trombocyter bedöms vara nödvändig, rekommenderas inget avbrott av amningen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har identifierats för indium-111-In-märkta blodkroppar (dvs. suspensionen för återinjektionen av märkta blodkroppar):

<u>Immunsystemet</u> Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet.
---	---

Mycket få rapporter har mottagits om hypersensitivitet i form av hudreaktioner och eller andra reaktioner efter administrering av blodkroppar märkta med indium(¹¹¹). Material som används vid cellseparationer kan också orsaka allergiska reaktioner. Det är viktigt att blodkropparna rengörs från sedimenterande ämnen innan de återinjiceras i patienten (se även avsnitt 4.4).

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter. Då den effektiva dosen är 10,8 mSv för märkta leukocyter (7,2 mSv för märkta trombocyter) när den maximala rekommenderade aktiviteten av 30 MBq för märkning av leukocyter administreras (18,5 MBq vid trombocyter) förväntas biverkningar inträffa med en låg sannolikhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

För överdos av indium(¹¹¹In)-märkta blodkroppar finns praktiskt taget ingen behandling att sätta in, eftersom utsöndringen av radionukliden är helt och hållet beroende av cellernas fysiologiska sönderfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: V09HB

Indium(¹¹¹In)-märkta blodkroppar har vanligtvis inga farmakologiska effekter vid de aktiviteter som normalt administreras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indium bildar ett mättat (1:3) komplex med 8-hydroxikinolin (oxin). Komplexet är neutralt och fettlösligt, vilket gör det möjligt att penetrera cellväggen. Inuti cellen binds indium till komponenter i cytoplasma; det frigjorda 8-hydroxikinolinet släpper från cellen. Det anses troligt att mekanismen vid cellmärkning med indium(¹¹¹In)oxin involverar en utbytesreaktion mellan hydroxikinolinbäraren och de cellulära komponenter som reagerar starkare på indium. Den låga stabiliteten för indiumoxin (stabilitetskonstant beräknad till ungefär 10¹⁰) stöder denna teori.

Indium(¹¹¹In)-märkta blodkroppar följer samma mönster som icke-märkta celler, och gör det därmed möjligt att se områden där blodkropparna ackumuleras.

Efter intravenös administrering av märkta leukocyter är det omedelbara upptaget i lever, mjälte benmärg och andra vävnader 60 % av dosen.

Uppehållet i lungorna är mycket kortvarigt. Återstoden försvinner ur blodcirkulationen med en halveringstid på 5–10 timmar, resulterande i ett slutligt upptag av 20 % i levern, 25 % i mjälten, 30 % i benmärgen och 25 % i andra organ.

Total clearance från blod varierar avsevärt med patienten som mottagit leukocyterna, de administrerade cellerna och använd märkningsteknik.

Indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter lokaliserar vid inflammatoriska processer och abscesser.

Indium(¹¹¹In)-märkta erythrocyter (röda blodkroppar) är robusta och uppför sig som omärkta celler efter återinjektion. De stannar inom det vaskulära systemet och lämnar det bara om de röda blodkropparna skadas eller förloras. Indium-111 binds starkt till cellerna och orsakar i praktiken ingen gastrointestinal sekretion i normal tarm. Därmed synliggörs det vaskulära systemet upp till 72 timmar. Märkta röda blodkroppar visar närvaron av och/eller platsen för ockult gastrointestinal blödning.

Efter intravenös injektion av indium(¹¹¹In)-märkta trombocyter till friska individer tas en del snabbt upp i levern och mjälten på grund av de angränsande cellpoolerna till dessa organ. Återstående celler kvarstår i cirkulationen under en period som bestäms av trombocyternas återstående livstid.

Ungefär 30 % av den injicerade dosen distribueras omedelbart i mjälten och 10 % i levern. Återstående aktivitet försvinner ur cirkulationen med en halveringstid på ca 4 dagar och distribueras i mjälten (5 %), levern (20 %), benmärgen (25 %) och andra vävnader (10 %).

Normala trombocyter överlever i blodet i ungefär 9 dagar och förstörs sedan på åldersberoende basis huvudsakligen i mjälte och benmärg. Korta överlevnadstider är associerade med olika sjukdomstillstånd, som trombocytopeni.

Indium(¹¹¹In)-märkta trombocyter ackumuleras också på platser där trombosbildning är aktiv och vid transplantatrejektion.

Märkta leukocyter och trombocyter elimineras långsamt från lever och mjälte. Dessutom utsöndras mycket litet aktivitet i urin eller faeces. Eliminering ur kroppen sker sannolikt i huvudsak genom sönderfall till stabilt kadmium, men för stråldosimetriberäkningar antas kropps clearance vara analogt med indium i jonform (halveringstid 70 dygn).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Indium(¹¹¹In)oxin-märkta blodkroppar har konstaterats vara viabla och cirkulera normalt i kroppen efter märkningen. En del kromosomavvikelser i humana indium(¹¹¹In)oxin-märkta lymfocyter har konstaterats.

Efter radioaktiv inmärkning antas 8-hydroxikinolin frigöras från de märkta blodkropparna och detta plus eventuellt fritt indiumoxin avlägsnas vid den behandling av cellerna som sker innan de återinjiceras. Studier har genomförts där inga tecken på toxicitet har observerats vid administrering av indium(¹¹¹In)oxin (ca 0,3 mg oxin/kg) till råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Indium(¹¹¹)oxin:
natriumacetat,
ättiksyraanhydrid,
natriumklorid,
saltsyra,
vatten för injektionsvätskor.
pH = 2,5–3,5

Tris-buffert:
tris(hydroximetil)aminometan,
saltsyra,
vatten för injektionsvätskor.
pH = 7,9–8,1

6.2 Inkompatibiliteter

När indium(¹¹¹In)oxin som märker blodkroppar kommer i kontakt med helblod, bildas det snabbt indium-111-märkt transferrin. Därför måste försiktighet iakttas vid beredningen av separerade blodkroppar som ska märkas, så att icke-önskade blodkroppar och andra blodproteiner säkert kan separeras.

Det är viktigt att alla glaskärl som används vid beredning av reagens är grundligt rengjorda så att de säkert är fria från metallföroreningar.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för indium(¹¹¹In)oxin är ett dygn efter aktivitetens referenstidpunkt. Utgångsdatum är angivet på etiketten till varje flaska och på ytterförpackningen. Utgångsdatum för Tris-bufferten är 3 år efter tillverkningsdagen.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras under 25°C.

Preparatet innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Förvaring av preparatet ska vara i enlighet med bestämmelser för radioaktiva produkter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Indium(¹¹¹In)-oxinat: Glasflaska, 10 ml (glas av typ 1, Ph. Eur.), försluten med bromobutylgummipropp och med en färglös avrivningskork av aluminium. Levereras i blyskydd.

Tris-buffert: Glasflaska, 10 ml (glas av typ 1, Ph. Eur.), försluten med bromobutylgummipropp och med en gul avrivningskork av aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Radioaktiva läkemedel ska endast 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.

Om ampullerna misstänks vara i skadat tillstånd under beredningen av denna produkt ska de inte användas.

Doseringen 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 indium(¹¹¹In)oxin ska få sönderfalla tills aktiviteten har sjunkit till en så låg nivå att den i enlighet med lokala bestämmelser inte längre betraktas som radioaktiv. Därefter kan läkemedlet hanteras som ofarligt avfall. Ej använda ampuller med Tris-buffert kan betraktas som ofarligt avfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11259

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.11.1993 / 17.09.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.11.2021

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Data i nedanstående tabell är tagna från ICRP 53 (International Commission on Radiological Protection, "Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals", Pergamon Press, 1988. Annals of ICRP, vol. 18 (1-4), 1987).

¹¹¹In-märkta leukocyter

Absorberad dos per administrerad aktivitetshenhet (mGy/MBq)

Organ	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	3,1E-01	4,0E-01	5,9E-01	8,2E-01	1,4E+00
Urinblåsans vägg	7,2E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,1E-01
Benytor	3,5E-01	5,0E-01	8,0E-01	1,4E+00	2,9+00
Bröst	9,0E-02	9,0E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,9E-01
Tarmkanalen					
Magsäcksvägg	2,8E-01	3,3E-01	4,9E-01	6,8E-01	1,1E+00
Tunntarm	1,6E-01	1,9E-01	2,9E-01	4,3E-01	7,1E-01
Övre tjocktarm	1,6E-01	1,9E-01	3,0E-01	4,7E-01	7,8E-01
Nedre tjocktarm	1,3E-01	1,6E-01	2,4E-01	3,3E-01	5,4E-01
Hjärtat	1,7E-01	2,1E-01	3,0E-01	4,3E-01	7,3E-01
Njurar	3,3E-01	3,9E-01	6,0E-01	8,7E-01	1,4E+00
Lever	7,1E-01	8,8E-01	1,3E+00	1,8E+00	3,2E+00
Lungor	1,6E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,6E-01	8,1E-01
Ovarier	1,2E-01	1,7E-01	2,4E-01	3,5E-01	5,6E-01
Pankreas	5,2E-01	6,1E-01	9,1E-01	1,3E+00	2,1E+00
Benmärg	6,9E-01	8,8E-01	1,3E+00	2,3E+00	4,5E+00
Mjälte	5,5E+00	7,6E+00	1,1E+01	1,7E+01	3,0E+01
Testiklar	4,5E-02	6,4E-02	9,9E-02	1,5E-01	2,8E-01
Sköldkörteln	6,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,1E-01	3,8E-01
Uterus	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,0E-01
Andra vävnader	1,1E-01	1,4E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,3E-01
Effektiv dos (mSv/MBq)	5,9E-01	7,9E-01	1,2E+00	1,8E+00	3,2E+00

¹¹¹In-märkta trombocyter:

Absorberad dos per administrerad aktivitetseenhet (mGy/MBq)

Organ	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	3,7E-01	4,7E-01	7,2E-01	1,0E+00	1,8E+00
Urinblåsans vägg	6,6E-02	9,2E-02	1,4E-01	2,2E-01	3,9E-01
Benytor	2,3E-01	3,2E-01	5,1E-01	8,7E-01	1,8E+00
Bröst	1,0E-01	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,9E-01
Tarmkanalen					
Magsäcksvägg	3,5E-01	4,1E-01	6,0E-01	8,3E-01	1,4E+00
Tunntarm	1,4E-01	1,7E-01	2,7E-01	4,2E-01	7,4E-01
Övre tjocktarm	1,4E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,7E-01	8,0E-01
Nedre tjocktarm	9,7E-02	1,3E-01	2,0E-01	2,9E-01	5,0E-01
Hjärtat	3,9E-01	4,8E-01	7,1E-01	1,0E+00	1,8E+00
Njurar	4,1E-01	5,0E-01	7,6E-01	1,1E+00	1,8E+00
Lever	7,3E-01	9,1E-01	1,3E+00	1,9E+00	3,4E+00
Lungor	2,8E-01	3,6E-01	5,5E-01	8,5E-01	1,5E+00
Ovarier	9,8E-02	1,3E-01	2,0E-01	3,1E-01	5,3E-01
Pankreas	6,6E-01	7,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,6E+00
Benmärg	3,6E-01	4,6E-01	6,8E-01	1,1E+00	2,1E+00
Mjälte	7,5E+00	1,0E+01	1,5E+01	2,3E+01	4,1E+01
Testiklar	4,3E-02	6,0E-02	9,1E-02	1,4E-01	2,7E-01
Sköldkörteln	8,1E-02	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	5,4E-01
Uterus	9,5E-02	1,2E-01	1,8E-01	2,8E-01	4,9E-01
Andra vävnader	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,1E-01	5,6E-01
Effektiv dos (mSv/MBq)	7,0E-01	9,3E-01	1,4E+00	2,1E+00	3,7E+00

ICRP 80 anger 3,6E-01 mSv/MBq som effektiv dos för vuxna med avseende på indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter. Den effektiva dos som blir resultatet vid en administrerad aktivitet av 30 MBq indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter blir i detta fall 10,8 mSv.

Vidare anger ICRP 80 den effektiva dosen 3,9E-01 mSv/MBq för vuxna med avseende på indium(¹¹¹In)-märkta trombocyter. Den effektiva dos som blir resultatet vid en administrerad aktivitet av 18,5 MBq indium(¹¹¹In)-märkta trombocyter blir i detta fall 7,2 mSv.

Dessa effektiva doser motsvarar vanliga doser som erhålls vid radiografiska undersökningar.

Administrering av 3 MBq indium(¹¹¹In)-märkta leukocyter till mycket små barn (upp till ett år) resulterar i en absorberad dos till mjälten på 90 mGy och en effektiv dos på 9,6 mSv. Administrering av 1,85 MBq indium(¹¹¹In)-märkta trombocyter resulterar i en absorberad dos till mjälten på 76 mGy och en effektiv dos på 6,8 mSv.

Det finns inga tillgängliga data i ICRP 53 om stråldosimetri för indium(¹¹¹In)-märkta erythrocyter.

Baserat på samma metod har emellertid följande effektiva doser kunnat beräknas:

	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Effektiv dos (mSv/MBq)	4,0E-01	4,0E-01	7,0E-01	1,1E+00	2,0E+00

Efter en administrerad aktivitet på 18,5 MBq indium(¹¹¹In)-märkta erythrocyter är den resulterande effektiva dosen 7,4 mSv.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Instruktioner för blodkroppsmärkning

Leukocytmärkning:

1. i en 50 ml spruta 4,5 ml ACD
30 ml blod
3 ml hydroxietylsterkelse
2. Blanda försiktigt, låt sprutan stå på kolven i 45–60 minuter för att låta erythrocyterna sedimentera.
3. Överför den trombocytrika plasman (TRP) via en butterfly-nål till sterila flaskor/centrifugrör. Undvik kontaminering av erythrocyter.
4. Centrifugera TRP vid 130–170 g i 5–10 minuter.
5. Överför hela supernatantplasman till sterila flaskor/centrifugrör.
6. Suspendera cellerna 2 ml (i PBS- eller natriumkloridlösning).
7. Centrifugera supernatantplasman vid 1 000 g i 10 minuter.
8. Överför supernatantplasman till en steril flaska.
9. Tillsätt 0,4 ml Tris-buffert till 1 ml indium(¹¹¹In)oxin. Det rekommenderas att Tris-bufferten tillsätts strax innan beredningen administreras till blodkropparna för att förhindra adsorption till glasinjektionsflaskan eller sprutan.
10. Inkubera cellsuspensionen med 4–37 MBq indium(¹¹¹In)oxin i 15 minuter.
11. Surgör plasma till pH 6,5 (0,8 ml ACD per 10 ml plasma).
12. Tillsätt 5 ml ACD-plasma till den märkta cellsuspensionen.
13. Centrifugera vid 170 g i 5 minuter, spara supernatanten för aktivitetsmätning (=A).
14. Resuspendera i 2–5 ml ACD-plasma och mät aktiviteten (=B).
15. Beräkna procent märkta celler (=B/A+B).

Trombocytmärkning:

En volym på 42,5 ml blod dras upp i 7,5 ml ACD och centrifugeras i 15 minuter vid 200 g. Den trombocytrika supernatantplasman (TRP) dras upp i en spruta och surgörs med ACD, 0,1 ml per ml TRP. TRP centrifugeras vid 640 g. När den trombocytfattiga supernatantplasman (TFP) tagits bort resuspenderas de återstående cellerna i 3 ml natriumkloridlösning.

Tillsätt 0,4 ml Tris-buffert till 1 ml indium(¹¹¹In)oxin. Det rekommenderas att Tris-bufferten tillsätts strax innan beredningen administreras till blodkropparna för att förhindra adsorption till glasinjektionsflaskan eller sprutan. Märk trombocytuspensionen med 4–37 MBq indium(¹¹¹In)oxin. Inkubera vid rumstemperatur i 20 minuter. Efter inkuberingen tillsätts TFP till en volym på 5 ml och radioaktiviteten mäts. Fritt (obundet) indium bortskaffas (som supernatant) efter centrifugering vid 1 000 g i 15 minuter. Trombocyterna resuspenderas i 3 ml TFP. Ytterligare TFP tillsätts till en volym på 5 ml och radioaktiviteten mäts igen för beräkning av märkningseffektiviteten. Suspensionen är nu färdig för injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.