

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Technescan PYP 20 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg natriumpyrofosfaatti-dekahydraattia ja 4 mg tinaklorididihydraattia (mikä vastaa 2,1 mg:aa tinaa).

Pakkaus ei sisällä radionuklidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Epävalkoinen tai hieman keltainen lyofilitsaatti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

a) Punasolujen leimaaminen veritilan gammakuvausta varten.

Tärkeimpiä käyttöaihteita ovat:

- angiokardioskintigrafiassa:
 - sydänkammioiden ejektiofraktioiden määrittäminen
 - sydänseinämien liikkeen arviointi yleisesti ja alueellisesti
 - sydänlihaksen toimintavaiheiden kuvantaminen.
- elinten perfuusion ja verisuonipoikkeavuuksien kuvantaminen hemangiooman havaitsemiseksi.
- maha-suolikanavan piilevien verenvuotojen tutkiminen ja paikantaminen.

b) Verivolyymin määrittäminen.

c) Pernan gammakuvaus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

a) Veritilan gammakuvaus

In vivo- tai *in vitro* -leimauksen jälkeen injisoitava kerta-annos on keskimäärin 890 MBq (740–925 MBq).

b) Verivolyymin määrittäminen

In vitro -leimauksen jälkeen injisoitava kerta-annos on keskimäärin 3 MBq (1–5 MBq).

c) Pernan gammakuvaus

Denaturoitujen punasolujen *in vitro* -leimauksen jälkeen injisoitava kerta-annos on keskimäärin 50 MBq (20–70 MBq).

Ei-radioaktiivisen tinan optimaalinen määrä on punasolujen käsittelyssä *in vivo* tai *in vitroon* 10–20 µg/kg aikuisella potilaalla. Etenkään *in vitro* -leimauksen yhteydessä tätä annosta ei saa ylittää. Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) on annettava ruiskeena (*in vivo*) tai lisättävä inkuboituun seokseen (*in vitro*) 30 minuutin kuluttua.

Munuaisten vajaatoiminta

Aktiivisuuden annostelusta on harkittava tarkasti, sillä nämä potilaat voivat olla muita alttiimpia säteilylle.

Pediatriset potilaat

Valmisteen käytön lapsille ja nuorille tulee perustua tarkkaan harkintaan kliinisestä tarpeesta ja hyöty-riskisuhteen arviointiin tässä potilasryhmässä.

Lapsille ja nuorille annettavat toiminnot voidaan laskea EANM:n (European Association of Nuclear Medicine) annostuskortin suositukset (2016) käyttöaiheen mukaan:

Veritilan gammakuvaus: $A[\text{MBq}]_{\text{Annettu aktiivisuus}} = 56,0 \times \text{kerroin taulukosta 1}$

Pernan gammakuvaus $A[\text{MBq}]_{\text{Annettu aktiivisuus}} = 2,8 \times \text{kerroin taulukosta 1}$

Taulukko 1

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

Veritilan gammakuvauksessa, hyvin nuorille lapsille (alle 1 vuoden) annettavan vähimmäisannoksen on oltava 80 MBq laadultaan riittävän selvien kuvien saamiseksi. Pernan gammakuvauksessa vähimmäisannoksen on oltava 20 MBq.

Antotapa

Moniannospullo.

Injektio laskimoon.

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi ennen antoa potilaalle. Luvussa 12 on ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta.

Potilaan valmisteluohjeet ovat luvussa 4.4.

Kylmäkuivattu tinapyrofosfaatti (ei-radioaktiivinen) liuotetaan aluksi isotoniseen natriumkloridi-injektioliuokseen.

Punasolujen (RBC) in vivo leimausmenetelmä:

Ensin injisoidaan käyttövalmis tinapyrofosfaattikompleksi-liuos ja 30 minuutin kuluttua injektoidaan natriumperteknetaatti (^{99m}Tc).

RBC in vitro leimausmenetelmä:

- Verinäyte potilaasta, 6 ml.
- Potilaan verinäytteen tai erotetun punasolukerroksen *in vitro* -inkubointi, jonka jälkeen 30 minuutin kuluessa liuokseen lisätään natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)

- Toinen RBC *in vitro* -inkubointi ja 30 minuutin kuluttua leimatut punasolut injisoidaan takaisin potilaaseen.

Modifioitujen in vivo -menetelmä RBC leimaamiseen (in vivo/in vitro):

- Injisoidaan ensin käyttövalmista tinapyrofosfaattikompleksi-liuosta RBC ”kyllästämiseksi” tinalla *in vivo*.
- Potilaan verinäytteen punasolut leimataan natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-liuoksella *in vitro*.
- Leimatut punasolut injektoidaan takaisin potilaaseen.

Denaturoitujen RBC leimausmenetelmä:

- RBC-leimataan *in vitro* (ks. edellä), minkä jälkeen punasolut denaturoidaan, esimerkiksi kuumentamalla niitä 49–50 °C:ssa 25 minuutin ajan.
- Denaturoidut, leimatut punasolut injektoidaan takaisin potilaaseen.

Kuvan ottaminen

Sydämen ja siihen liittyvien verisuonten gammakuvaus:

Kuvien ottaminen alkaa välittömästi varjoaineen injektioimisen jälkeen.

Ruuansulatuselinten piilevät verenvuodot:

Koska ruuansulatuselimistön verenvuodot ilmenevät yleensä ajoittain, on suositeltavaa tehdä useita kuvauksia 24 tunnin jakson aikana niiden kuvien lisäksi, jotka otettiin heti injektioimisen jälkeen.

Pernan gammakuvaus:

Kuvat otetaan 30–120 minuutin kuluttua injektioinnista. Lisäpernan tutkimuksessa on kuvattava koko vatsa. Jos potilaalla on aiemman vamman seurauksena pallearepeämä, myös rintakehä on kuvattava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktion tai anafylaktisten reaktion mahdollisuus

Jos yliherkkyys- tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava heti ja aloitettava tarvittaessa lääkehoito laskimoon. Jotta hätätilanne voidaan hoitaa välittömästi, saatavilla on oltava heti tarvittavat lääkkeet ja laitteet, kuten intubaatioputki ja ventilaattori.

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

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

Munuaisten vajaatoiminta

Näille potilaille on tehtävä huolellinen riski-hyötyarviointi, koska heidän altistumisensa säteilylle voi olla muita suurempi.

Pediatriiset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 valmisteen käyttö pediatriisille potilaille.

Valmisteen käyttöä on harkittava tarkoin, koska efektiivinen annos per MBq on pediatriisille potilaille suurempi kuin aikuisille (ks. kohta 11).

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista. Häntä on kehoitettava virtsaamaan mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina säteilyn vähentämiseksi.

Toimenpiteen jälkeen

Lähikontaktia pieniin lapsiin ja raskaana oleviin naisiin on vältettävä 2 tunnin ajan merkittyjen RBC-leimataan tai natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) antamisen jälkeen.

Eritysisvaroitukset

Scintigrafian toistettavuus

Koska tinasuolat säilyvät punasoluissa kauan, menettelyä ei suositeta uusittavaksi kuin aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua.

Vuorovaikutus jodoidun varjoaineen kanssa

On suositeltavaa tehdä (^{99m}Tc)-leimattujen punasolujen gammakuvaus ennen jodipohjaisen varjoaineen annostelua, sillä muussa tapauksessa se heikentää punasolujen leimautumista (ks. kohta 4.5).

Natriumpitoisuus

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta alle 1 mmol (23 mg) natriumia, eli se on käytännöllisesti katsoen natriumiton. Injektionin ajankohdasta riippuen potilaalle annetun natriumin määrä voi joissakin tapauksissa olla yli 1 mmol. Tämä tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on vähäsuolainen ruokavalio.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Punasolujen leimautumisen heikkenemistä on ilmoitettu hepariinin, liian tinan, alumiinin, pratsosiinin, metyyliidopan, hydraalatsiinin, digitalis-sukuisten yhdisteiden, kinidiinin, beetasalpaajien (esim. propranololin), kalsiuminestäjien (esim. verapamiilin, nifedipiinin), nitraattien (esim. nitroglyseriinin), antrasykliiniantibioottien, jodipitoisten varjoaineiden ja teflon-katetrin (Sn^{++} voi reagoida katetriin) käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

A Jos radiofarmaseuttista lääkevalmistetta aiotaan antaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää, onko hän raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Jos mahdollisesta raskaudesta ei ole varmuutta (esim. yhden kuukautiset ovat jääneet väliin, kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset, jne.), potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava jotakin vaihtoehtoista menetelmää, jossa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

Jos raskaana olevan naisen tutkimiseen käytetään radionuklidimenetelmää, säteily kohdistuu myös sikiöön. Siksi potilaalle saa suorittaa raskausaikana vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, silloin kun niistä todennäköisesti saatava hyöty on suurempi kuin potilaalle ja sikiölle aiheutuvat riskit. Kun potilas saa 925 MBq:n annoksen, kohtuun absorboituva annos on 3,6 mGy.

Imetys

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivisia lääkevalmisteita, on harkittava, voidaanko radionukliditutkimus tehdä vasta sitten, kun äiti on lopettanut imetyksen. Lisäksi on harkittava, mikä radioaktiivinen valmiste on naiselle sopivin ottaen huomioon aineen erittyminen rintamaitoon. Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) erittyy ihmisen maitoon. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä ja RBC leimausmenetelmä riippuen, imetys on keskeytettävä vähintään 12 tunniksi natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) injektion jälkeen (*in vivo* -leimausmenetelmä) tai noin 4 tunniksi ajan RBC-leimattain (muut leimausmenetelmät) uudelleeninjektioimisen jälkeen, ja tänä aikana erittynyt maito on hylättävä.

Lähikontaktia pieniin lapsiin tulee välttää 2 tunnin ajan (ks. kohta 4.4).

Fertiliteetti:

Technescan PYP:n mahdollisista haitallisista vaikutuksista fertiilisyys ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska 925 MBq:n suositellusta enimmäisannoksesta saatava efektiivinen annos on 6,5 mSv, näiden haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on pieni.

Haittavaikutuksia koskevia tietoja on saatavana spontaaneista haittavaikutusilmoituksista. Haittavaikutusilmoituksissa kerrotaan anafylaksiaa muistuttavista, vasovagaalisista ja injektio kohdan reaktioista.

Haittavaikutukset elinjärjestelmittäin:

Immuunijärjestelmä Esiintymistiheys tuntematon*	Anafylaksiaa muistuttava reaktio [esim. yleinen kutina, verisuonten laajeneminen, nokkosihottuma, punoitus, liihakiloilu, kasvojen turvotus, käsivarren turpoaminen, pahoinvointi, oksentelu, kasvojen punoitus, sydämen rytmihäiriöt (takykardia), hypotensio, liihakivous, kooma, hengenahdistus, dysfagia, lihaskouristukset, pitsireunan lisääntyminen, lihaskipu, makuhäiriö]
Hermosto Esiintymistiheys tuntematon*	Vasovagaalinen reaktio (esim. pyörtyminen, päänsärky, heitehuimaus, sekavuustila, bradykardia, tinnitus, vapina, vilunväristykset, sydämenlyönnit, näön hämärtyminen, parestesia).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Esiintymistiheys tuntematon*	Rintakipu. Pistokohdan reaktiot (esim. Ihottuma, kutina, selluliitti, tulehdus, kipu, turvotus)

* Taajuutta ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella.

Anafylaksiaa muistuttavat reaktiot

Ilmoitetut anafylaksiaa muistuttavat reaktiot ovat olleet lieviä tai keskivaikeita. Vaikeiden reaktioiden ilmenemistä ei voida kuitenkaan sulkea pois. Jos anafylaksiaa muistuttavia reaktioita ilmenee, tätä lääkevalmistetta ei saa enää antaa potilaalle. Jotta hätätilanne voidaan hoitaa välittömästi, saatavilla on oltava asianmukaiset laitteet (mukaan lukien intubaatioputki ja ventilaattori) ja lääkkeet.

Vasovagaaliset reaktiot

Vasovagaaliset reaktiot johtuvat todennäköisimmin itse toimenpiteestä, erityisesti ahdistuneilla potilailla. Valmisteen osuutta reaktioihin ei voida kuitenkaan sulkea pois.

Pistokohdan reaktiot

Pistokohdan mahdollisia paikallisia reaktioita ovat ihottumat, kutina, selluliitti, turvotus, tulehdus ja kipu. Tällaiset reaktiot johtuvat luultavasti useimmiten ekstravasaatiosta. Pitkittynyt ekstravasaatio voi vaatia kirurgista hoitoa.

Pediatriiset potilaat

Valmisteen käyttöä on harkittava tarkoin, koska efektiivinen annos per MBq on pediatrialle potilaille suurempi kuin aikuisille (ks. kohta 11, Dosimetria).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Jos potilas saa Technescan PYP -valmisteen käytön yhteydessä liian suuren säteilyannoksen, ei ole paljonkaan tehtävissä, sillä aineen poistuminen kehosta on täysin riippuvainen normaalista hemolyytisistä prosesseista. Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc)-yliannostuksissa suositetaan tehostettua diureesia ja tiheää virtsaamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, teknetium (^{99m}Tc) -yhdisteet. ATC-koodi: V09GA06.

Tinapyrofosfaatilla, natriumperteknetaatti (^{99m}Tc):llä, tai tinapyrofosfaatti(^{99m}Tc):llä, kuten myöskään leimatuilla punasoluilla, ei näytä olevan farmakodynaamisia vaikutuksia diagnostisiin tarkoituksiin käytetyillä annoksilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Tinan suolojen injisointi laskimoon ”kyllästää” punasolut tinalla. Kun potilaalle injisoidaan tämän jälkeen natriumperteknetaatti (^{99m}Tc):tä, natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) kertyy ja pidättyy aivokammion suonipunokseen ja punasoluihin. Kun potilaalle injisoidaan laskimoon ensin 10–20 µg tinaioneja (tinan pyrofosfaatina) painokiloa kohti ja 30 minuutin kuluttua 370–740 MBq perteknetaattia, veritila saadaan leimatuksi tehokkaasti.

Otto elimiin

Normaaliolosuhteissa laskimoon injisoitu perteknetaatti diffundoituu vapaasti punasoluihin ja niistä pois. Kun punasolut on kyllästetty ennalta tinaioneilla, natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) pelkistyy solujen sisällä ja sitoutuu globiiniketjuihin. Natriumperteknetaatti (^{99m}Tc):n liittymismekanismeja tinalla käsitelyihin punasoluihin ei tunneta täysin. Injisoidusta perteknetaatista 20 % siirtyy punasoluihin ja sitoutuu globiinin beetaketjuun. Jäljelle jäävä 70–80 % perteknetaattiannoksesta jäänee sytoplasmaan tai punasolujen kalvoon. Toisaalta punasolujen pintavarauksen aleneminen pienentää leimautumistehokkuuden 20 %:iin.

Eliminaatio

Edullisin ajankohta (^{99m}Tc)-perteknetaattiruiskeen antamiseen *in vivo* -leimaamisessa on 20–30 minuuttia pyrofosfaatin antamisesta. 10 ja 100 minuutin kuluttua $77\pm 15\%$ ja vastaavasti $71\pm 14\%$ ruiskeena annetusta annoksesta on veressä. Tämä arvo pysyy vakiona noin 2 tunnin ajan ruiskeen antamisesta, ja veren kokonaisradioaktiivisuus pienenee tänä aikana vain noin 6 %.

Puoliintumisaika

Potilaissa voidaan havaita (^{99m}Tc)perteknetaatilla leimattuja punasoluja vielä jopa kahdeksan vuorokauden kuluttua tutkimuksesta. Merkittäviä vaikutuksia ei ole, silloin kun annos on korkeintaan 0,02 mg tinaa painokiloa kohti. Kuumadenaturoidut punasolut kertyvät pernan ytimeen.

Teknetium-99m (^{99m}Tc):n eliminaation puoliintumisaika on 6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teknetiumilla leimatuista punasoluista ei ole saatavilla prekliinisiä turvallisuustietoja. Perteknetaationin ja tinasuolojen toksisuutta on tutkittu, ja niistä on tietoja kirjallisuudessa. Toksisia systeemisiä vaikutuksia on havaittu vain suhteellisen suurilla parenteraalisilla annoksilla, ja turvallisuussuhde on vähintään 150. Rotilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa 50–100 kertaa ihmisen annosta suurempi annos ei aiheuttanut makroskooppisia eikä mikroskooppisia muutoksia. Ilmoitusten mukaan tinasuolat voivat olla lievästi mutageenisia. Mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen tai kasvainten esiintyvyyteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

1 vuosi.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 4 tuntia.
Säilytä käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste jääkaapissa (2–8 °C).
Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tämä valmiste on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3. Säilytyksessä on noudatettava kunkin maan kansallisia määräyksiä radioaktiivisten aineiden säilytyksestä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin 1 lasista valmistettu 10 ml:n injektiopullo, jonka bromobutyylikumitulppa on sinetöity alumiinikorkilla.

Pakkauskoko: 5 injektiopullon pahvipakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Yleisvaroitukset

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa potilaille vain valtuutetut henkilöt näihin tarkoituksiin varatuissa tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä,

kuljetusta ja hävitystä säädellään paikallisen toimivaltaisen viranomaisten antamilla määräyksillä ja/tai asianmukaisilla luvilla.

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

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain radiofarmaseuttisten lääkkeiden käyttökuntoon saattamiseen, eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle ilman valmisteluja.

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi ennen antoa.

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

Lääkkeen annon aikana on minimoitava lääkkeen kontaminoitumisvaara ja käyttäjien altistuminen säteilylle. Riittävästä suojaustoimista on huolehdittava.

Tämän valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivista. Riittävä suojaus on varmistettava sen jälkeen, kun natriumperteknetaatin (^{99m}Tc) on lisätty in vitro punasolujen leimaamisen jälkeen. Kun radioaktiivisia lääkkeitä annetaan, ulkoinen säteily tai virtsaroiskeen, oksennuksen tms. aiheuttama kontaminaatio on riski myös muille henkilöille. Säteilystä on siis suojauduttava kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11267

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.6.2022

11. DOSIMETRIA

Teknetium (^{99m}Tc) tuotetaan ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generaattorilla. Se hajoaa emittoiden gammasäteilyä keskimääräisellä energialla 140 keV ja 6,02 tunnin puoliintumisajalla (^{99m}Tc)teknetiumiksi, jota voidaan pitää pitkän puoliintumisaikansa ($2,13 \times 10^5$ vuotta) puolesta osittain vakaana.

Seuraavassa taulukossa esitellään absorboituneet säteilyannokset 70 kg:n painoiselle potilaalle, jolle on injektioitu laskimoon ^{99m}Tc -leimattuja punasoluja ICRP 128 (2015) -suosituksen mukaan ja ^{99m}Tc -leimattuja denaturoituja punasoluja ICRP 53 (1988) -suosituksen mukaan..

^{99m}Tc-LEIMATUT PUNASOLUT

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,0099	0,012	0,02	0,03	0,056
Luiden pinnat	0,0074	0,012	0,019	0,036	0,074
Aivot	0,0036	0,0046	0,0075	0,012	0,022
Rinta	0,0035	0,0041	0,007	0,011	0,019
Sappirakon seinämä	0,0065	0,0081	0,013	0,02	0,03
Maha-suolikanava					
Mahalaukun seinämä	0,0046	0,0059	0,0097	0,014	0,025
Ohutsuolen seinämä	0,0039	0,0049	0,0078	0,012	0,021
Paksusuolen seinämä	0,0037	0,0048	0,0075	0,012	0,02
Paksusuolen yläosan seinämä	0,004	0,0051	0,008	0,013	0,022
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0034	0,0044	0,0069	0,01	0,018
Sydämen seinämä	0,023	0,029	0,043	0,066	0,11
Munuaiset	0,018	0,022	0,036	0,057	0,11
Maksa	0,013	0,017	0,026	0,04	0,072
Keuhkot	0,018	0,022	0,035	0,056	0,11
Lihakset	0,0033	0,004	0,0061	0,0094	0,017
Ruokatorvi	0,0061	0,007	0,0098	0,015	0,023
Munasarjat	0,0037	0,0048	0,007	0,011	0,019
Haima	0,0066	0,0081	0,013	0,019	0,033
Punainen luuydin	0,0061	0,0076	0,012	0,02	0,037
Iho	0,002	0,0024	0,0038	0,0062	0,012
Perna	0,014	0,017	0,027	0,043	0,081
Kivekset	0,0023	0,003	0,0044	0,0069	0,013
Kateenkorva	0,0061	0,007	0,0098	0,015	0,023
Kilpirauhanen	0,0057	0,0071	0,012	0,019	0,036
Virtsarakon seinämä	0,0085	0,011	0,014	0,017	0,031
Kohtu	0,0039	0,0049	0,0074	0,011	0,019
Muut kudokset	0,0035	0,0045	0,0073	0,013	0,023
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,007	0,0089	0,014	0,021	0,039

- Veritilan gammakuvauksessa efektiivinen annos on potilaan saamasta 925 MBq:n aktiivisuudesta (suositeltu yläraja) 6,5 mSv (aikuisen potilaan painon ollessa 70 kg) ja kriittiseen elimeen (sydämeen) kohdistuva tyypillinen säteilyannos 21,3 mGy.
- Verimäärän määrittämisessä efektiivinen annos on potilaan saamasta 5 MBq:n aktiivisuudesta (suositeltu yläraja) 0,035 mSv (aikuisen potilaan painon ollessa 70 kg) ja kriittiseen elimeen (sydämeen) kohdistuva tyypillinen säteilyannos 0,12 mGy.

^{99m}Tc-LEIMATUT DENATUROIDUT PUNASOLUT

Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)

Elin	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,013	0,018	0,027	0,038	0,063
Virtsarakon seinämä	0,00075	0,0011	0,0021	0,0038	0,0073
Luiden pinnat	0,0031	0,0041	0,0061	0,0095	0,019
Rinta	0,0021	0,0021	0,0041	0,0068	0,010
Maha-suolikanava					
Mahalaukun seinämä	0,019	0,021	0,030	0,040	0,058
Ohutsuolen seinämä	0,0037	0,0046	0,0077	0,013	0,022
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0040	0,0049	0,0085	0,014	0,023
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0017	0,0023	0,0043	0,0069	0,013
Sydämen seinämä	0,0060	0,0073	0,011	0,016	0,026
Munuaiset	0,018	0,022	0,032	0,046	0,070
Maksa	0,018	0,023	0,034	0,049	0,087
Keuhkot	0,0057	0,0075	0,011	0,017	0,028
Munasarjat	0,0014	0,0022	0,0039	0,0070	0,012
Haima	0,036	0,040	0,057	0,078	0,12
Punainen luuydin	0,0043	0,0060	0,0084	0,011	0,017
Perna	0,56	0,78	1,2	1,8	3,2
Kivekset	0,00047	0,00059	0,0011	0,0017	0,0041
Kilpirauhanen	0,00063	0,0010	0,0018	0,0032	0,0066
Kohtu	0,0014	0,0018	0,0036	0,0059	0,011
Muut kudokset	0,0033	0,0041	0,0058	0,0087	0,015
Efektiivinen annos* (mSv/MBq)	0,019	0,026	0,04	0,06	0,1

* Laskettu ICRP 60 -suosituksen mukaan

Pernan gammakuvauksessa efektiivinen annos on potilaan saamasta 70 MBq:n aktiivisuudesta (suositeltu yläraja) 1,3 mSv (aikuisen potilaan painon ollessa 70 kg) ja kriittiseen elimeen (pernaan) kohdistuva tyypillinen säteilyannos 39,2 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmisteita on käsiteltävä aseptisesti. Injektiopulloa ei saa koskaan avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään ulos tulpan kautta kerta-annosruiskulla, joka on varustettu sopivalla suojuksella, sekä steriilillä kertakäyttöneulalla, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista applikointijärjestelmää. Vaurioitunutta injektiopulloa ei saa käyttää.

Kylmäkuivattu tinapyrofosfaatin lyofilisaatti (ei-radioaktiivinen aine) liuotetaan ensin isotoniseen natriumkloridiliuokseen. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Technescan PYP on väritön liuos. Käyttövalmiiksi saatettu liuos käytetään punasolujen leimaamiseen *in vivo*, *in vitro* tai *in vivo/in vitro* eri menetelmillä.

RBC *in vivo* -leimausmenetelmä

Veritilan gammakuvaus:

- Jos potilaan paino on n. 70 kg: injektoida hitaasti (10–20 sekunnin kuluessa) 1/3 yhden Technescan PYP -injektiopullon sisällöstä 6 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta (70 kg:n painoiselle 2 ml). Määrä on sovitettava potilaan kehonpainon mukaan.
- Injektoida noin 30 minuutin kuluttua laskimoon 740–925 MBq perteknetaatti (^{99m}Tc):tä.

RBC *in vivo* -leimausmenetelmä

- Ota potilaalta 6 ml verta ACD-putkeen (happo-sitraatti-dekstroosiin).
- Poista plasma sentrifugoimalla ja tee pesuvaihe isotonisella natriumkloridilla.
- Suspendoi punasolut noin 10 ml:ssa isotonista natriumkloridiliuosta.
- Liuota Technescan PYP -pullon sisältö 6 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta.
- Lisää 0,3 ml (105 µg Sn) käyttövalmista liuosta punasolususpensioon.
- Inkuboi 30 minuutin ajan huoneenlämmössä.
- Poista ylimääräinen Sn²⁺ sentrifugoimalla ja suspendoimalla solut 5 ml:ssa natriumkloridia.
- Toista tämä pesuvaihe.
- Lisää 740–925 MBq perteknetaattia (^{99m}TcO₄⁻)
- Inkuboi 30 minuutin ajan huoneenlämmössä.
- Poista sitoutumaton ^{99m}Tc sentrifugoimalla.
- Määritä leimattujen punasolujen osuus; sen tulisi olla yli 85 %.
- Injektoi leimatut punasolut takaisin potilaaseen.

Modifioitunut *in vivo* -menetelmä RBC leimaamiseen (*in vivo/in vitro*):

- Technescan PYP saatetaan käyttövalmiiksi 6 ml:lla steriiliä pyrogeenitonta isotonista natriumkloridiliuosta. Kolmannes injektiopullosta injektoidaan potilaaseen.
- 30 minuutin kuluttua potilaalta otetaan 6 ml verta ACD-putkiin. Lisää natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) ja inkuboi 30 minuuttia huoneenlämmössä.
- Poista plasma ja sitoutumaton perteknetaatti sentrifugoimalla ja tee pesuvaihe isotonisella natriumkloridilla.
- Toista tämä sentrifugointi- ja pesuvaihe.
- Injektoi leimatut punasolut takaisin potilaaseen.

Denaturoitujen RBC leimausmenetelmä

- RBC-leimataan *in vitro* (ks. edellä), minkä jälkeen punasolut denaturoidaan, esimerkiksi kuumentamalla niitä 49–50 °C:ssa 25 minuutin ajan.
- Injektoi denaturoidut, leimatut punasolut takaisin potilaaseen.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Technescan PYP 20 mg beredningssats för radioaktiva läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 20 mg natriumpyrofosfatdekahydrat och 4 mg tennkloriddihydrat (motsvarande 2, 1 mg tenn).

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel.

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Off-white till något gult frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

A. Märkning av röda blodkroppar för blod-pool scintigrafi.

Huvudindikationer är:

- Angiokardioscintigrafi för:
 - beräkning av ventrikulär ”ejection fraction”
 - beräkning av global och regional rörelse i hjärtväggen
 - visualisering av myokardfasen
- Organ perfusion och visualisering av vaskulära avvikelser för detektion av hemangioma
- Diagnostisering och lokalisering av ockulta gastrointestinala blödningar

B. Blodvolymbestämning

C. Mjältscintigrafi

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

- A) Blod pool scintigrafi:
Genomsnittlig aktivitet för intravenös administrering för *in vivo*- eller efter *in vitro*-märkning är 890 MBq (740-925 MBq).
- B) Blodvolymbestämning:
Genomsnittlig aktivitet för intravenös administrering efter *in vitro*-märkning är 3 MBq (1-5 MBq).
- C) Mjältscintigrafi:

Genomsnittlig aktivitet för intravenös administrering efter *in vitro*-märkning av denaturerade erythrocyter är 50 MBq (20-70 MBq).

Optimal mängd av icke-radioaktivt tenn för beredning av röda blodkroppar (RBC) *in vivo* eller *in vitro* är 10 till 20 µg/kg kroppsvikt hos vuxna. Speciellt vid *in vitro*-märkning bör denna dosering inte överskridas. Natriumperteknetat (^{99m}Tc) bör injiceras (*in vivo*) eller tillsättas till inkuberingsblandningen (*in vitro*) efter 30 minuter.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant övervägande av aktiviteten som ska administreras är nödvändigt, eftersom det finns risk för en ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

Pediatrik population

Användning till barn och ungdomar får endast ske efter noggrant övervägande baserat på kliniska behov och utvärdering av risk/nyttaförhållandet i denna patientgrupp.

De aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas i enlighet med EANMSdoseringskort version 2016, för följande indikationer:

Blod pool scintigrafi:

$A[MBq]_{Administrerad} = 56,0 \times \text{faktor från Tabell 1}$

Mjältscintigrafi:

$A[MBq]_{Administrerad} = 2,8 \times \text{faktor från Tabell 1}$

Tabell 1

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

För blodscintigrafi, till spädbarn (upp till 1 år) är det nödvändigt att ge en minsta aktivitet på 80 MBq för att få bilder av tillräckligt god kvalitet. För mjältscintigrafi är en minsta aktivitet på 20 MBq nödvändig.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för flerdosanvändning.

Administreras via intravenös injektion.

Det här läkemedlet ska rekonstitueras innan administrering till patient. För instruktioner om rekonstituering av läkemedlet innan användning, se avsnitt 12.

För patientförberedelse, se avsnitt 4.4.

Det frystorkade pulvret av tenn-pyrofosfat (icke-radioaktiv substans) bör först rekonstitueras med isoton natriumkloridvätska för injektion.

In vivo metod för märkning av RBC

Injektion av den rekonstituerade lösningen av tenn-pyropfosfat-komplexet, som sedan följs av injektion av natriumperteknetat (^{99m}Tc) 30 minuter senare.

In vitro metod för märkning av RBC

- Ta ett blodprov från patienten på 6 ml

- Inkubering *in vitro* av den rekonstituerade lösningen av det totala blodprovet som togs, eller separerade RBC, följt av att man tillsätter natriumperteknetat (^{99m}Tc) 30 minuter senare.
- Andra inkubering *in vitro* av RBC och återinjicera de märkta RBC 30 minuter senare.

Modifierad in vivo metod för märkning av RBC (in vivo/in vitro):

- Injektion av den rekonstituerade lösningen av tenn-pyrofosfat för *in-vivo* ”tenn-laddning” av RBC.
- *In vitro* märkning av RBC med natriumperteknetat (^{99m}Tc) efter att ha tagit ett blodprov.
- Återinjicering av de märkta RBC.

Metod för märkning av denaturerade röda blodceller

- *In vitro* märkning av RBC (se ovan) åtföljt av denaturering, d.v.s. uppvärmning av de märkta erytrocyterna vid 49-50 °C i 25 minuter.
- Återinjicering av de märkta denaturerade RBC.

Framtagande av bilder

Angiokardioscintigrafi:

Framtagandet av bilder startar omedelbart efter injiceringen av ”tracer” (spårämnet).

Ockulta gastrointestinala blödningar:

Eftersom gastrointestinala blödningar vanligtvis uppstår då och då, rekommenderas det att mätningar utförs under en period av 24 timmar, som tillägg till de bilder som togs direkt efter injektionen.

Mjältscintigrafi:

Bilder tas 30 till 120 minuter efter injektionen. Vid undersökningar av bimbjältar, bör hela buken studeras. Om patienten har diafragma-ruptur på grund av tidigare trauma, bör även bröstkorgen undersökas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Potential för överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska administreringen av läkemedlet genast avbrytas och intravenös behandling vid behov sättas in. För att möjliggöra omedelbara akutåtgärder måste nödvändiga läkemedel och nödvändig utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas omedelbart tillgängliga.

Nytta/risk-motivering på individuell basis

För varje patient måste strålningsexponeringen vara motiverad i relation till den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras måste i varje enskilt fall vara så låg som rimligen är möjligt med hänsyn till vad som krävs för att erhålla önskad diagnostisk information.

Nedsatt njurfunktion

Noggrant övervägande av risk/nytta balansen är nödvändigt, eftersom det finns risk för en ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Information om användning i den pediatrika populationen 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).

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.

Efter administrering

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska vara begränsad under 2 timmar efter administrering av märkta RBC eller natriumperteknetat (^{99m}Tc).

Särskild varning

Scintigrafi repeterbarhet

På grund av att tennsalter är fixerade vid röda blodkroppar under lång tid rekommenderas att proceduren inte upprepas inom 3 månader.

Interaktion med joderade kontrastmedier

Det rekommenderas att utföra scintigrafi med (^{99m}Tc)-märkta erythrocyter före administrering av joderade kontrastmedel. I annat fall kommer inmärkningsgraden av röda blodceller att påverkas negativt (se avsnitt 4.5).

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är i princip ”natriumfritt”. Beroende på hur patienten får detta läkemedel, kan den totala mängden natrium som ges till patienten i vissa fall överstiga 1 mmol natrium. Detta bör tas i beaktande för de patienter som, av medicinska skäl, bör undvika natrium.

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försämrad inmärkning har rapporterats i närvaro av heparin, överskott av tenn, aluminium, prazosin, metyldopa, hydralazin, digitalisliknande substanser, kinidin, β -blockerare (t ex propranolol), kalciumkanal blockerare (t ex verapamil, nifedipin), nitrater (t ex nitro-glycerin), antracyclin antibiotika, joderade kontrastmedel och teflonkatetrar (Sn^{2+} kan reagera med katetern).

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. Kvinnor vilkas menstruation uteblivit en månad skall betraktas som gravida, 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

Vid radionuklidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för strålningsdoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar ska därför utföras under graviditet, där den troliga nyttan överlägset överstiger de risker som modern och fostret utsätts för.

Administrering av 925 MBq resulterar i en absorberad dos till livmodern på 3,6 mGy.

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 bröstmjölks.

Natriumperteknetat (^{99m}Tc) utsöndras i bröstmjölks. I de fall där administrering bedöms vara nödvändig och beroende på märkningsmetoden för RBC, bör amningen upphöra under minst 12 timmar efter injektionen med natriumperteknetat (^{99m}Tc) (*in vivo*-märkningsmetod) eller i cirka 4 timmar efter återinförandet av de märkta RBC (andra märkningsmetoder), och den utpumpade mjölken bör slängas. Nära kontakt med spädbarn ska vara begränsad i 2 timmar (se avsnitt 4. 4).

Fertilitet

Det finns inga data om eventuella skadliga effekter av Technescan PYP på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Technescan PYP har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Joniserande strålning förknippas med inducering av cancer och potentiella skador på arvsmassan.

Eftersom den effektiva dosen är 6,5 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten på 925 MBq administreras, förväntas sannolikheten för att dessa biverkningar ska uppträda vara låg.

Informationen om biverkningar kommer från spontana rapporter. Biverkningar som har rapporterats: Anafylaktoida, vasovagala reaktioner samt reaktioner på injektionsstället.

Biverkningarna är sorterade efter organsystem.

Immunsystemet Ingen känd frekvens*	Anafylaktoida reaktioner [t ex allmän hudklåda, vasodilation, urtikaria, erytem, diafores, ansiktsödem, uppsvälld arm, illamående, kräkningar, rodnad, hjärtarytmi (takykardi), hypotension, hyperhidros, koma, dyspné, sväljningssvårigheter, muskelspasmer, ökad lakrimation, myalgi, smakstörning].
Centrala och perifera nervsystemet Ingen känd frekvens*	Vasovagal reaktion (t ex svimning, huvudvärk, yrsel, förvirringstillstånd, bradykardi, tinnitus, tremor, frossa, blekhet, dimsyn, parestesi).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Ingen känd frekvens*	Bröstmärta. Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. hudutslag och pruritus, cellulit, inflammation, smärta, svullnad).

* Biverkningsfrekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Anafylaktoida reaktioner

Rapporterade anafylaktoida reaktioner var milda till måttliga, men förekomsten av allvarliga reaktioner kan inte uteslutas. Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner uppträder ska administreringen av läkemedlet genast avbrytas. För att möjliggöra omedelbara akutåtgärder, måste nödvändiga läkemedel och nödvändig utrustning, såsom endotrakealtub och respirator, finnas omedelbart tillgängliga.

Vasovagala reaktioner

Vasovagala reaktioner orsakas förmodligen av själva proceduren, speciellt hos oroliga patienter, men att produkten ökar detta ytterligare kan inte uteslutas.

Symtom vid administreringsstället

Lokala reaktioner vid administreringsstället kan vara t e x hudutslag, klåda, cellulit, svullnad, inflammation och smärta. I de flesta fall är sådana reaktioner förmodligen orsakade av extravasation. En utbredd extravasation kan kräva kirurgisk behandling.

Pediatrik population

Det måste tas i beaktande att den effektiva dosen per MBq är högre än till vuxna (se avsnitt 11. ”Absorberad dos och effektiv dos”).

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 haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Om det skulle ske en överdosering av radioaktivitet vid administreringen av Technescan PYP, är det mycket lite som kan göras, eftersom elimineringen av detta helt och hållet beror av den vanliga hemolytiska processen.

Utökad vätskeintag och frekvent blåstömning, rekommenderas vid eventuella fall av överdosering av natriumperteknetat (^{99m}Tc).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka, Hjärta och kretslopp, teknetium (^{99m}Tc) föreningar. ATC-kod: V09GA06.

Vid de doser som används för diagnostiska procedurer, tycks varken tenn-pyrofosfat, natriumperteknetat (^{99m}Tc) eller tenn-pyrofosfat (^{99m}Tc), eller märkta röda blodkroppar ha några farmakodynamiska effekter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Intravenös injektion av tennsalter medför ”tenn-laddning” av erythrocyter. Efterföljande injektion av natriumperteknetat (^{99m}Tc) resulterar i ackumulering och retention av natriumperteknetat (^{99m}Tc) i choroid plexus och röda blodkroppar. Intravenös administrering av 10-20 µg tennjon/kg kroppsvikt (i form av tenn-pyrofosfat) följd 30 minuter senare av injektion av 370-740 MBq perteknetat ger en effektiv märkning av blod-poolen.

Organupptag

Under normala omständigheter diffunderar i v injicerat perteknetat fritt in och ut ur erythrocyterna. Men när erythrocyterna har laddats med tennjoner kommer natriumperteknetat (^{99m}Tc) att reduceras inne i cellen och bindas till globinets β -kedja. Den mekanism genom vilken natriumperteknetat (^{99m}Tc) binds till de för-tennladdade röda blodkropparna, är ännu inte helt känd. Emellertid går 20 % av injicerat perteknetat in i den röda cellen och bindas till en β -kedja i globin. Återstående 70-80 % perteknetat antas lokalisera i cytoplasman eller på den röda blodkroppens cellmembran. Å andra sidan kommer inmärkningsgraden att minska till 20 % om laddningen på ytan av erythrocyten reduceras.

Eliminering

Den mest fördelaktiga tiden för injektion av (^{99m}Tc)-perteknetat vid *in vivo* märkning är 20-30 minuter efter administreringen av pyrofosfatet. Vid 10 och 100 minuter efter injektion finns 77 ± 15 % respektive 71 ± 14 % i blodbanan. Värdet är konstant i cirka 2 timmar efter injektionen med endast 6 % minskning i total radioaktivitet i blodet under denna period.

Halveringstid

Upp till åtta dagar efter undersökningen kan erythrocyter märkta med ^{99m}Tc-perteknetat fortfarande finnas kvar. Effekten är inte märkbar vid doser upp till 0,02 mg tenn/kg. Värmedenaturerade erythrocyter sekvestreras av mjältvävnad.

Teknetium-99m (^{99m}Tc) har en fysisk halveringstid på 6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga specifika prekliniska säkerhetsdata för teknetiummärkta erythrocyter. Toxiciteten för perteknetationen och tennsalter har studerats och data finns redovisade i litteraturen. Systemtoxiska effekter har observerats endast vid relativt höga parenterala doser, som ger en säkerhetsfaktor på minst 150.

Vid toxicitetsstudier på råttor med upprepad dosering av motsvarande 50-100 gånger dosen till människa observerades inga makroskopiska eller mikroskopiska förändringar hos djuren.

Tennsalter rapporteras ha låg potential för mutagenicitet. Det finns inga studier, som beskriver vilka möjliga effekter de kan ha på fortplantningsförmågan eller på tumör-incidens.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tennkloriddihydrat

Saltsyra

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år.

Efter beredning: 4 timmar. Efter beredning, förvaras i kylskåp (2-8 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8°C).

Förvarningsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring och hantering skall ske enligt nationella bestämmelser för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av glas (typ 1) försluten med en bromobutyl propp, förseglad med en aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlek: fem flaskor i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Allmänna varningar

Radioaktiva läkemedel får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i därför avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, överföring och avfallshantering är underställda regler och/eller tillämpliga tillstånd från lokala behöriga myndigheter.

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

Innehållet i denna flaska är enbart avsett att användas för att bereda radiofarmaka och ska inte ges direkt till patienten utan att först genomgå rekonstitueringsproceduren.

För anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan vid något tillfälle skadas under beredningen av läkemedlet får flaskan ej användas.

Berednings- och administrationsprocedurer ska utföras på ett sådant sätt att risken minimeras för kontamination av läkemedlet och extern strålning av personalen. Adekvat skärmning är obligatoriskt.

Innehållet i denna sats är inte radioaktivt. Efter tillsats av natriumperteknetat (^{99m}Tc) till RBC har skett vid in vitro märkningen av RBC, måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

Administrering av radioaktiva läkemedel framkallar risker för andra personer från extern strålning eller kontaminering genom spill av urin, uppkastningar etc. Strålskyddsåtgärder i enlighet med nationella regelverk måste därför vidtas.

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
Holland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11267

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.11.1993/10.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.6.2022

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

Absorberad stråldos för en patient med kroppsvikten 70 kg efter intravenös injektion med ^{99m}Tc -märkta erythrocyter enligt ICRP 128 (2015) och ^{99m}Tc -märkta denaturerade erythrocyter, enligt ICRP 53 (1988), framgår nedan.

^{99m}Tc -MÄRKTA ERYTHROCYTER

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0099	0,012	0,02	0,03	0,056
Benytor	0,0074	0,012	0,019	0,036	0,074
Hjärna	0,0036	0,0046	0,0075	0,012	0,022
Bröst	0,0035	0,0041	0,007	0,011	0,019
Gallblåsevägg	0,0065	0,0081	0,013	0,02	0,03
GI-kanalen					
Ventrikelvägg	0,0046	0,0059	0,0097	0,014	0,025
Tunntarmens vägg	0,0039	0,0049	0,0078	0,012	0,021
Tjocktarmens vägg	0,0037	0,0048	0,0075	0,012	0,02
Övre tjocktarmsvägg	0,004	0,0051	0,008	0,013	0,022
Nedre tjocktarmsvägg	0,0034	0,0044	0,0069	0,01	0,018
Hjärtvägg	0,023	0,029	0,043	0,066	0,11
Njurar	0,018	0,022	0,036	0,057	0,11
Lever	0,013	0,017	0,026	0,04	0,072
Lungor	0,018	0,022	0,035	0,056	0,11
Muskler	0,0033	0,004	0,0061	0,0094	0,017
Matstrupe	0,0061	0,007	0,0098	0,015	0,023
Äggstockar	0,0037	0,0048	0,007	0,011	0,019
Bukspottkörtel	0,0066	0,0081	0,013	0,019	0,033
Röd benmärg	0,0061	0,0076	0,012	0,02	0,037
Hud	0,002	0,0024	0,0038	0,0062	0,012
Mjälte	0,014	0,017	0,027	0,043	0,081
Testiklar	0,0023	0,003	0,0044	0,0069	0,013
Bräss	0,0061	0,007	0,0098	0,015	0,023
Sköldkörtel	0,0057	0,0071	0,012	0,019	0,036
Urinblåsevägg	0,0085	0,011	0,014	0,017	0,031
Livmoder	0,0039	0,0049	0,0074	0,011	0,019
Övriga vävnader	0,0035	0,0045	0,0073	0,013	0,023
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,007	0,0089	0,014	0,021	0,039

Vid blod-poolsintigrafi är den effektiva dosen vid en tillförd (högsta rekommenderade) aktivitet på 925 MBq 6,5 mSv (för en vuxen person som väger 70 kg) och den typiska stråldosen till det kritiska organet (hjärtat) är 21,3 mGy.

Vid blodvolymbestämmningar är den effektiva dosen vid en tillförd (högsta rekommenderade) aktivitet på 5 MBq 0,035 mSv (för en vuxen person som väger 70 kg) och den typiska stråldosen till det kritiska organet (hjärtat) är 0,12 mGy.

^{99m}Tc-MÄRKTA DENATURERADE ERYTROCETER

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,013	0,018	0,027	0,038	0,063
Urinblåsevägg	0,00075	0,0011	0,0021	0,0038	0,0073
Benytter	0,0031	0,0041	0,0061	0,0095	0,019
Bröst	0,0021	0,0021	0,0041	0,0068	0,010
GI-kanal					
Ventrikelvägg	0,019	0,021	0,030	0,040	0,058
Tunntarmens vägg	0,0037	0,0046	0,0077	0,013	0,022
Övre tjocktarmsvägg	0,0040	0,0049	0,0085	0,014	0,023
Nedre tjocktarmsvägg	0,0017	0,0023	0,0043	0,0069	0,013
Hjärtvägg	0,0060	0,0073	0,011	0,016	0,026
Njurar	0,018	0,022	0,032	0,046	0,070
Lever	0,018	0,023	0,034	0,049	0,087
Lungor	0,0057	0,0075	0,011	0,017	0,028
Äggstockar	0,0014	0,0022	0,0039	0,0070	0,012
Bukspottkörtel	0,036	0,040	0,057	0,078	0,12
Röd benmärg	0,0043	0,0060	0,0084	0,011	0,017
Mjälte	0,56	0,78	1,2	1,8	3,2
Testiklar	0,00047	0,00059	0,0011	0,0017	0,0041
Sköldkörteln	0,00063	0,0010	0,0018	0,0032	0,0066
Livmoder	0,0014	0,0018	0,0036	0,0059	0,011
Övriga vävnader	0,0033	0,0041	0,0058	0,0087	0,015
Effektiv dos* (mSv/MBq)	0,019	0,026	0,04	0,06	0,1

* Beräkningar enligt ICRP 60

Vid mjält-scintigrafi är den effektiva dosen vid en tillförd (maximala rekommenderade) aktivitet på 70 MBq 1,3 mSv (vuxen person med vikten 70 kg) och den typiska stråldosen till det kritiska organet (mjälte) är 39,2 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Uttag ska utföras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får aldrig öppnas. Suspensionen ska dras upp genom proppen med en endosspjuta som är utrustad med lämpligt strålskydd och en steril engångsnål eller med ett auktoriserat, automatiserat appliceringssystem. Om denna injektionsflaska inte är intakt, ska produkten inte användas.

Det frystorkade tenn-pyrofosfat-pulvret (icke-radioaktiv substans) ska först rekonstitueras med isoton natriumklorid-lösning (injektionsvätska, lösning). Technescan PYP är en färglös lösning efter rekonstitueringen. Den rekonstituerade lösningen används sedan för *in vivo*, *in vitro* eller *in vivo/in vitro* märkning av röda blodkroppar med olika metoder.

In vivo märkning av röda blodkroppar (RBC)

Blod pool scintigrafi:

- Vid en kroppsvikt på 70 kg: injicera sakta (10-20 sekunder) 1/3 av totala innehållet av en flaska med Technescan PYP, som blivit rekonstituerat med 6 ml isoton natriumkloridlösning (2 ml för 70 kg). Volymen ska anpassas för andra kroppsvikter.
- Injicera sedan, ungefär 30 minuter senare, 740-925 MBq perteknetat (^{99m}Tc) intravenöst.

In vitro märkning av RBC

- Samla 6 ml blod från patienten i citrat-dextros-lösning (så kallad ACD, acid citrate dextrose)
- Centrifugera bort plasman och utför ett tvätt-steg med isoton natriumklorid

- Resuspendera erythrocyterna i cirka 10 ml isoton natriumkloridlösning
- Rekonstituera innehållet i en flaska Technescan PYP i 6 ml isoton natriumkloridlösning
- Tillsätt 0,3 ml (105 µg Sn) rekonstituerad lösning till erythrocyt-suspensionen
- Inkubera i 30 minuter i rumstemperatur
- Ta bort överfödet av Sn²⁺ genom att centrifugera och sedan re-suspensera cellerna i 5 ml natriumklorid
- Upprepa detta "tvätt-steg"
- Tillsätt 740-925 MBq ^{99m}TcO₄⁻
- Inkubera i 30 minuter i rumstemperatur
- Ta bort obundet ^{99m}Tc genom centrifugering
- Undersök utbytet av märknngen; det ska vara > 85 %
- Återinjicera de märkta RBC till patienten

In vivo/in vitro märkning av RBC

- Technescan PYP rekonstitueras med 6 ml steril, pyrogenfri isoton natriumkloridlösning. En tredjedel av flaskans innehåll ges till patienten.
- 30 minuter senare samlas 6 ml blod från patienten i ACD-rör (citrat-dextros-lösning). Tillsätt natriumperteknetat (^{99m}Tc) och inkubera i 30 minuter i rumstemperatur.
- Ta bort plasma och obunden perteknetat genom centrifugering, och utför ett tvättsteg med 5 ml isoton natriumklorid.
- Upprepa detta centrifugerings- och tvättsteg.
- Återinjicera de märkta RBC till patienten.

Märkning av denaturerade RBC

- *In vitro* märkning av RBC (se ovan) åtföljt av denaturering, d.v.s. uppvärmning av de märkta erythrocyterna vid 49-50 °C i 25 minuter.
- Återinjicera de märkta RBC till patienten.