



PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen (se avsnitt 6.1.)

Radionukleiden ingår inte i beredningssatsen.

3. LÄKEMEDELIFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Injektionsflaska 1: vitt eller benvitt pulver

Injektionsflaska 2: klar, färglös lösning

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

- KLINISKA UPPGIFTER**
 - Terapeutiska indikationer**

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

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

Myokardskintigrafi

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

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

Bröstskintigrafi

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

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

Myokardskintigrafi

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

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

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

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

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

Bröstskintigrafi

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

A [MBq] som ska administreras = baslinjeaktivitet x koeficient

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

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

Bildinsamling

Myokardskintigrafi

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

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

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

Bröstskintigrafi

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

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

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighet inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

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

Individuell nytta-riskbedömning

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Förberedelse av patienten

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

Myokardskintigrafi

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

Bröstskintigrafi

Patienten behöver inte fasta före injektionen.

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

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

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

Särskilda varningar

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

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

För försiktighet gällande miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga interaktioner har dock rapporterats i kliniska studier där teknetium(^{99m}Tc)tetrofosmin har administrerats till patienter som samtidigt fått annan medicinering. Läkemedel som påverkar myokardfunktionen och/eller blodflödet, t.ex. betablockerare, kalciumantagonister eller nitrater, kan ge upphov till falskt negativa resultat vid diagnos av kranskärlsjukdom. Pågående medicinering ska därför alltid beaktas vid tolkning av scintigrafieresultaten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

att radioaktivitet passerar över i bröstmjölk.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmnas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Myokardskintigrafi:

I en multicenterstudie med 252 patienter med misstänkt kranskärlsjukdom undersöktes patienterna med bildidiagnostik med Tc-99m tetrofosmin under belastning och i vila. Två separata injektioner av radiospårämnet användes med 4 timmars mellanrum samma dag. Enplansbilder (planar) erhöills. Koronarangiografi användes som referensstandard. Tc-99m tetrofosmin visade följande värden: sensitivitet 77 %, specificitet 58 %, positivt prediktivt värde 89 % och negativt prediktivt värde 37 %.

Bröstskintigrafi:

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

Pediatrik population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upptag i organ

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

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta toxicitetsstudier med cirka 1 050 gånger högre doser av tekneti-um(^{99m}Tc)tetrofosmin än maximal enkel dos till människa förekom ingen mortalitet och inga signifikanta tecken på toxicitet hos varken råtta eller kanin. I studier med upprepade doser sågs vissa tecken på toxicitet hos kanin, men endast vid kumulativa doser som var 10 000 gånger högre än maximal enkel dos till människa. Vid studier med dessa doser hos råtta kunde inget signifikant tecken på toxicitet ses. Inga toxicitetsstudier av-seende fortplantning har gjorts. Tetrofosmin visade påvisade ingen mutagen potential i varken in vitro el-ler in vivo mutagenitetsstudier. Inga studier av tetrofosmins karcinogena potential har gjorts.

