

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Natriumfluorid (^{18}F) NMS 0,2-2,7 GBq/ml, injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder fra 0,2 GBq til 2,7 GBq natriumfluorid (^{18}F) ved dato og tidspunkt for kalibrering (ToC).

Aktiviteten per hetteglass varierer fra 2 GBq til 27 GBq ved dato og tidspunkt for kalibrering (ToC).

Fluor (^{18}F) brytes ned til stabilt oksygen (^{18}O) med en halveringstid på 110 minutter ved emisjon av en positronstråling med et maksimalt energinivå på 634 keV, etterfulgt av fotonstråling som følge av annihilasjon på 511 keV.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 3,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Natriumfluorid (^{18}F) positronemisjonstomografi (PET) er indisert for funksjonell bildetaking for sykdommer der unormalt endret osteogen aktivitet er det diagnostiske målet. Følgende indikasjoner er særlig blitt dokumentert:

- Deteksjon og lokalisering av benmetastaser ved kreft hos voksne.
- Som hjelpemiddel i evaluering av rygg smerter av tvetydig opprinnelse hos voksne, når konvensjonelle bildemodaliteter ikke er entydige.
- Som hjelpemiddel ved påvisning av forekomst av benlesjoner relatert til mistenkt barnemishandling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

En PET-skanning med natriumfluorid (^{18}F) skal utføres av helsepersonell med nødvendige kvalifikasjoner.

Bildene skal kun tolkes av personer med opplæring i tolkning av PET-bilder med natriumfluorid (^{18}F).

Dosering

Voksne

Anbefalt aktivitet for en voksen person på 70 kg er 370 MBq, men kan variere fra 100-400 MBq avhengig av kroppsvekt, kamera, PET/CT og bildemodus. Dosen administreres som intravenøs injeksjon.

Om nødvendig kan PET-undersøkelser med natriumfluorid (^{18}F) repeteres innen kort tid.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon kan eksponering for ioniserende stråling økes. Dette må tas i betraktning ved beregning av aktiviteten som skal administreres.

Pediatrisk populasjon

Bruk for barn og ungdom må vurderes nøye, basert på klinisk behov og vurdering av risiko/nytte-forholdet i denne pasientgruppen. Aktiviteten som skal administreres til barn og ungdom, kan beregnes i henhold til anbefalingene fra EANM pediatriske arbeidsgruppe Doseringskort; aktiviteten som skal administreres til barn og ungdom kan beregnes ved å multiplisere en basal aktivitet (til beregningsformål) ved hjelp av kroppsvekt-avhengige koeffisienter gitt i tabellen nedenfor.

$$A[\text{MBq}]_{\text{Administrert}} = \text{Basal aktivitet} \times \text{Koeffisient}$$

En minimumsaktivitet på 14 MBq anbefales ved bildetaking med 3D PET-system og 26 MBq ved opptak med 2D PET-system. Hos barn bør bildetaking i 3D foretrekkes.

Vekt [kg]	Koeffisient	Vekt [kg]	Koeffisient	Vekt [kg]	Koeffisient
3	1.00	22	5.29	42	9.14
4	1.14	24	5.71	44	9.57
6	1.71	26	6.14	46	10.00
8	2.14	28	6.43	48	10.29
10	2.71	30	6.86	50	10.71
12	3.14	32	7.29	52-54	11.29
14	3.57	34	7.72	56-58	12.00
16	4.00	36	8.00	60-62	12.71
18	4.43	38	8.43	64-66	13.43
20	4.86	40	8.86	68	14.00

Administrasjonsmåte

Natriumfluorid (^{18}F) er til intravenøs bruk

Forholdsregler som skal tas før håndtering, eller administrering av legemidlet

For instruksjon om fortynning av legemidlet før administrasjon, se pkt. 12.

For klargjøring av pasienten, se pkt. 4.4.

Aktiviteten til natriumfluorid (^{18}F) måles med et aktivimeter umiddelbart før injeksjon.

Bildetaking

PET-skanningen startes vanligvis 60 minutter etter injeksjonen av natriumfluorid (^{18}F). Forutsatt at tilstrekkelig høy aktivitet gjenstår for adekvat tellingsstatistikk, kan PET-skanning med natriumfluorid (^{18}F) også utføres opptil to eller tre timer etter administrering, og dermed redusere bakgrunnsaktivitet. Tømming av blæren umiddelbart før bildebehandling anbefales for å redusere aktiviteten i pelvis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell nytte/risiko-vurdering

For hver pasient må eksponering for stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Den administrerte radioaktiviteten må i alle tilfeller være så lav som mulig i forhold til å oppnå nødvendig diagnostisk informasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko er påkrevd hos disse pasientene siden en økt strålingseksponering er mulig.

Pediatrisk populasjon

For informasjon vedrørende bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Nøye vurdering av indikasjonen er påkrevd ettersom effektiv dose per MBq er høyere enn hos voksne (se pkt. 11).

Klargjøring av pasienten

Pasienten bør være godt hydrert før undersøkelsen starter og bør oppfordres til å tømme blæren rett før undersøkelsen og så ofte som mulig i løpet av de første timene etter studien for å redusere strålingseksponeringen.

Tolkning av natriumfluorid (^{18}F)-bilder

Natriumfluorid (^{18}F) har en høyere følsomhet for påvisning av benlesjoner enn andre "bensøkende" sporstoffer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -merkede fosfat- og fosfonsyre-derivater). Siden natriumfluorid (^{18}F) ikke viser sekundære kreftprosesser direkte, men underretter om kreftvirkninger (osteogen aktivitet etter benlesjoner), er natriumfluorid (^{18}F) mindre effektivt for å påvise tidlige stadier av benmetastaser, som benmargmetastaser uten betydelige benskader.

Maskinvarefusjon av de funksjonelle PET-bildene med natriumfluorid (^{18}F) med morfologiske bilder, f.eks. PET-CT kan føre til økt følsomhet og spesifisitet i bendiagnostikk. Siden det ikke er noen signifikant forskjell av opptaket i maligne eller benigne lesjoner vil differensieringen mellom benmetastaser og ikke-ondartede benlesjoner dra nytte av analyse ved PET- og CT-bildefusjon. Det beste resultatet oppnås ved kombinert PET-CT, og hvis ikke tilgjengelig, fra tilleggsdiagnostiske prosedyrer (MR, CT).

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør unngås i de første 12 timene etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

Avhengig av når legemidlet injiseres kan mengden natrium gitt til pasient overskride 1 mmol (23 mg). Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Når administrering av radiofarmaka til en fertil kvinne er tiltenkt, er det viktig å finne ut om kvinnen er gravid, eller ikke. Enhver kvinne som ikke har hatt forventet menstruasjon skal antas å være gravid til det motsatte er bevist. Hvis det er usikkert om kvinnen kan være gravid (menstruasjonen er uregelmessig, eller har uteblitt etc.), skal pasienten tilbys alternative teknikker uten bruk av ioniserende stråling (hvis det finnes).

Graviditet

Natriumfluorid (^{18}F) er kontraindisert hos gravide kvinner på grunn av radioaktiv eksponering for fosteret (se pkt. 4.3.).

Amming

Før administrering av radiofarmaka til en mor som ammer bør det vurderes om det er mulig å utsette administreringen til ammeperioden er over, i tillegg til å vurdere det mest hensiktsmessige radioaktive legemidlet, med tanke på sekresjon av aktivitet i brystmelk. Hvis administreringen vurderes nødvendig bør ammingen stanses i 12 timer og brystmelken fra denne perioden må kastes. Nærkontakt med spedbarn bør begrenses de første 12 timene etter injeksjon.

Fruktbarhet

Ingen fruktbarhetsstudier har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Natriumfluorid (^{18}F) NMS har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Eksposering for ioniserende stråling er knyttet til kreftinduksjon og mulig utvikling av arvelige skader. Siden den effektive dosen er på 6,8 mSv når den maksimale anbefalte aktiviteten på 400 MBq administreres til en voksen person på 70 kg, er det lite sannsynlig at disse bivirkningene oppstår.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

I tilfelle strålingsoverdosis med natriumfluorid (^{18}F) bør, hvis mulig, den absorberte dosen til pasienten reduseres ved å øke elimineringen av radionuklidene fra kroppen ved forsert diurese, hyppig vannlating og avføring. Det kan være nyttig å beregne den effektive dosen som ble gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre diagnostiske radiofarmaka for tumordeteksjon, ATC-kode: V09IX06

Virkningsmekanisme

På grunn av sin affinitet til benmineral blir natriumfluorid (^{18}F) inkorporert 3-10 ganger mer i benområder påvirket av ondartede prosesser med resulterende osteoplastisk aktivitet eller osteolytiske defekter enn i ikke-berørt omliggende ben. Ikke-kreftfremkallende traumatiske, erosive eller inflammatoriske lesjoner av benstruktur er også forbundet med økt osteogenese. Natriumfluorid (^{18}F) er derfor en markør for benreaktive prosesser av kreft eller traumatisk lidelse. Det detekterer også ikke-ondartede områder av fysiologisk eller patologisk økt benmetabolisme.

Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjonene som brukes i diagnostiske undersøkelser har natriumfluorid (^{18}F) ikke noen påviselig farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Ved intravenøs injeksjon vil rundt 50% av dosen natriumfluorid (^{18}F) tas raskt opp i skjelettet, og bli værende der fram til radioaktivt henfall. Resterende mengder av natriumfluorid (^{18}F) distribueres til ekstracellulærvæsken og blir eliminert ved renal ekskresjon innen noen få timer. Omfanget av binding av natriumfluorid (^{18}F) til plasmaproteiner er ikke kjent.

Opptak i organer

Rundt 50% av dosen natriumfluorid (^{18}F) tas raskt opp i skjelettet, hvor det blir værende fram til radioaktivt henfall. Natriumfluorid (^{18}F) akkumuleres normalt symmetrisk i skjelettet med større avsetning i det aksiale skjelettet og i benene rundt leddene enn i appendikulære skjelett og aksler av lange ben. Økt deponering forekommer rundt bruddsteder og i ben påvirket av osteomyelitt, fibrøs dysplasi, spondylitt tuberkulose, Pagets sykdom, hyperostose frontalis intern, myositis ossificans eller svulster og i raskt voksende epifyser.

Eliminasjon

Eliminering av natriumfluorid (^{18}F) er hovedsakelig renal, med 20% av aktiviteten utskilt i urin i løpet av 2 timer etter injeksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksikologiske studier med Sprague-Dawley-rotter ble ingen dødsfall registrert etter en enkel, intravenøs injeksjon av natriumfluorid (^{18}F) 5 mL/kg. Dette legemidlet er ikke ment for regelmessig eller kontinuerlig administrasjon. Ingen studier av mutagenitet eller langvarige karsinogenisitsstudier er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid 0,9 %
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 12.

6.3 Holdbarhet

10 timer etter kalibreringstidspunktet (ToC)

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevaring i romtemperatur, i strålingsbeskyttende emballasje.
Oppbevaring av radiofarmaka skal skje i overensstemmelse med nasjonale forskrifter for radioaktivt materiale.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Natriumfluorid (^{18}F) NMS leveres i et 10 ml hetteglass laget av type 1-glass, lukket med en klorobutylgummipropp og aluminiumforsegling.

Ett hetteglass inneholder 10 ml oppløsning, tilsvarende 2 GBq til 27 GBq ved kalibreringstidspunktet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon skal skje i overensstemmelse med forskrifter og/eller relevante lisenser fra kompetente offentlige organer.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som ivaretar både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Egnede aseptiske forholdsregler skal tas.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom hetteglasset på et hvilket som helst tidspunkt i tilberedningsprosessen virker skadet eller ikke i orden skal legemidlet ikke brukes.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres på en måte som minimerer både risikoen for kontaminering av legemidlet og strålingseksponering overfor operatørene. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Administrasjon av radiofarmaka medfører risiko for andre personer på grunn av ekstern stråling eller forurensning fra urinsøl, oppkast, osv. Det må derfor tas forholdsregler mht. strålingsvern i overensstemmelse med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Norsk medisinsk syklotronsenter AS
Ullernchausséen 64,
0379 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12191

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

31.01.2019

11. DOSIMETRI

Dataene som er oppført nedenfor, er hentet fra ICRP 53 Publication fourth addendum og ICRP 80 Publication, og beregnes i henhold til følgende forutsetninger:

Organ	Gjennomsnittlig absorbert dose per enhet administrert aktivitet (µGy/MBq)				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Binyrer	0,0067	0,0088	0,013	0,020	0,039
Blære	0,15	0,19	0,28	0,39	0,54
Benoverflate	0,094	0,075	0,12	0,21	0,48
Hjerne	0,0066	0,0075	0,011	0,016	0,025
Bryster	0,0029	0,0037	0,0060	0,0095	0,0018
Galleblære	0,0042	0,0051	0,0082	0,012	0,023

Gastrointestinaltraktus					
- Mage	0,0037	0,0046	0,0079	0,011	0,020
- Tynntarm	0,0058	0,0075	0,011	0,017	0,030
- Colon	0,0068	0,0084	0,013	0,019	0,030
- Øvre tykktarm	0,0051	0,0063	0,010	0,015	0,026
- Nedre tykktarm	0,0091	0,011	0,017	0,025	0,037
Hjerte	0,0042	0,0051	0,0079	0,012	0,022
Nyrer	0,013	0,016	0,024	0,036	0,067
Lever	0,0040	0,0052	0,0078	0,012	0,023
Lunger	0,0045	0,0058	0,0086	0,013	0,026
Muskler	0,0058	0,0071	0,011	0,016	0,028
Spiserør	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Ovarier	0,0083	0,011	0,015	0,022	0,036
Pankreas	0,0050	0,0061	0,0092	0,014	0,027
Rød benmarg	0,037	0,039	0,076	0,18	0,44
Hud	0,0041	0,0049	0,0077	0,012	0,022
Milt	0,0042	0,0055	0,0084	0,013	0,026
Testiklene	0,0061	0,0083	0,014	0,020	0,032
Thymus	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Thyreoida	0,0049	0,0057	0,0081	0,012	0,020
Uterus	0,013	0,015	0,024	0,035	0,050
Resterende organer	0,0059	0,0073	0,011	0,017	0,028
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,017	0,020	0,033	0,056	0,11

Hvis PET med natriumfluorid (^{18}F) brukes i 2D-modus er effektiv dose 6.8 mSv ved administrasjon av den anbefalte aktiviteten på 400 MBq natriumfluorid (^{18}F) hos en voksen person på 70 kg. Ved en administrert aktivitet på 400 MBq er den typiske strålingsdosen til de kritiske organene (urinblære, benoverflate, rød benmarg, nyrer og uterus) henholdsvis 60 mGy, 38 mGy, 15,5 mGy og 5 mGy.

Hvis PET med natriumfluorid (^{18}F) brukes i 3D-modus er effektiv dose 3.4 mSv ved administrasjon av den anbefalte aktiviteten på 200 MBq natriumfluorid (^{18}F) hos en voksen person på 70 kg. Ved en administrert aktivitet på 200 MBq er den typiske strålingsdosen til de kritiske organene (urinblære, benoverflate, rød benmarg, nyrer og uterus) henholdsvis 30 mGy, 19 mGy, 8,3 mGy og 3 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Pakken må kontrolleres før bruk og aktiviteten målt ved hjelp av et aktivimeter.

Legemidlet kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Opptrekking skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglasset skal ikke åpnes før proppen er desinfisert. Oppløsningen skal trekkes opp gjennom proppen med en enkelt dosesprøyte med passende strålingsbeskyttelse og en steril engangskanyule, eller ved bruk av godkjent automatisk applikasjonsutstyr.

Dersom hetteglasset eller innholdet virker skadet eller ikke i orden skal legemidlet ikke brukes.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten synlige partikler skal brukes.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens Legemiddelverk: (<http://www.legemiddelverket.no/>).

