FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEUROLITE,.- Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Herstellung einer [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:
Durchstechflasche A enthält 900 Mikrogramm Bicisatdihydrochlorid

Durchstechflasche B enthält das Lösungsmittel. Darin sind keine Wirkstoffe enthalten.

Sonstige Bestandteile:
Durchstechflasche A enthält 0,04 mg Natrium (als 0,36 mg Natriumedetat (Ph. Eur.))

Durchstechflasche B enthält 0,78 mg Natrium (als 4,1 mg Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O und 0,46 mg Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O)

Nach Radiomarkierung des NEUROLITE Kit mit steriler, pyrogen- und sauerstofffreier Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung, bildet sich der Komplex [^{99m}Tc]-N,N‘-(1,2-Ethylenediyl)-bis-L-cysteindiethylester ([^{99m}Tc]Technetium-Bicisat). (Das Radioisotop ist im Kit nicht enthalten.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Herstellung einer [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat-Injektionslösung

Das Kit besteht aus zwei nicht-radioaktiven Durchstechflaschen:
Durchstechflasche A: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Durchstechflasche B: Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Die Szintigraphie mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat ist indiziert zur Untersuchung von regionalen zerebralen Perfusionsstörungen bei Erwachsenen mit funktionellen Beeinträchtigungen im ZNS.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis zur einmaligen intravenösen Applikation nach Zubereitung mit Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung, Ph.Eur., für einen durchschnittlichen Erwachsenen (70 kg) beträgt 740 MBq.

Die Szintigraphie sollte innerhalb von 6 Stunden nach Applikation durchgeführt werden.

Sofern notwendig, kann eine höhere Aktivität bis zu 1700 MBq injiziert werden unter der Voraussetzung, dass der Patient in der Lage ist, mindestens alle 2 Stunden die Blase zu entleeren.

Die Patientendosis sollte mit einem geeigneten Radioaktivitäts-Kalibrierungssystem unmittelbar vor der Applikation gemessen werden. Es wird empfohlen, die radiochemische Reinheit des Präparates vor der Injektion zu bestimmen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird NEUROLITE wegen unzureichender Datenlage zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Bei Kindern unter 18 Jahren wird NEUROLITE wegen unzureichender Datenlage zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Hinweise zur Zubereitung und Kontrolle der radiochemischen Reinheit siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktoiden Reaktionen ist die Anwendung des Arzneimittels sofort zu beenden und sofern nötig eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um in Notfällen sofort reagieren zu können, müssen entsprechende Arzneimittel und die entsprechende Ausstattung (z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) unmittelbar verfügbar sein.

Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition mit dem voraussichtlichen Nutzen zu rechtfertigen sein. Die verabreichte Aktivität sollte auf keinen Fall höher als für den Erhalt der nötigen diagnostischen Information unbedingt erforderlich bemessen werden.

Niereninsuffizienz
Risiko und Nutzen müssen bei diesen Patienten sorgfältig abgewogen werden, da eine vermehrte Strahlenexposition möglich ist.

Vorbereitung des Patienten
Patienten müssen dazu angehalten werden, ihre orale Flüssigkeitszufuhr zu erhöhen, sofern keine medizinische Kontraindikation besteht, und unbedingt angewiesen werden, sich so oft wie möglich zu entleeren, um die Strahlenbelastung auf die Blase zu vermindern.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Annahme,

Lagerung, Handhabung, Übertragung und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder den entsprechenden Lizenzen der zuständigen örtlichen Behörde. Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Beachtung der Sicherheitsvorkehrungen und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorkehrungen zu treffen, die die GMP-Anforderungen für Arzneimittel erfüllen.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist ausschließlich nach Radiomarkierung zum [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat zur Anwendung vorgesehen und darf ohne vorherige vorschriftsmäßige Zubereitung nicht direkt Patienten appliziert werden.
[^{99m}Tc]Technetium-Bicisat muss ebenso wie andere radioaktive Arzneimittel mit Vorsicht und unter Berücksichtigung angemessener Sicherheitsmaßnahmen gehandhabt werden, um die Strahlenbelastung für das klinische Personal und die erwachsenen Patienten so gering wie möglich zu halten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Eine starke Gehirndurchblutung kann unterschätzt werden.

Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Umweltrisiken siehe Abschnitt 6.6.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Bisher wurden keine Arzneimittelwechselwirkungen beschrieben.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat wurden nicht durchgeführt. Studien an Schwangeren liegen nicht vor.
Falls es erforderlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, muss festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Menstruation ausgeblieben ist, solange bis das Gegenteil belegt wurde. Im Zweifelsfall muss die Strahlenexposition auf das für die klinische Information unumgängliche Mindestmaß beschränkt werden. Alternative Untersuchungsmethoden ohne Anwendung ionisierender Strahlung sind in Erwägung zu ziehen. Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. Untersuchungen mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat sollen daher nur bei vitaler Indikation und wenn der zu erwartende Nutzen höher liegt als das Risiko für Mutter und Fötus durchgeführt werden.

Bevor die Anwendung eines Radiopharmakons in der Stillzeit erfolgt, sollte die Möglichkeit einer späteren Untersuchung in Betracht gezogen werden. Ob das Radiopharmakon die geeignete Wahl darstellt, sollte vor dem Hintergrund entschieden werden, dass ein Übergang in die Muttermilch erfolgen kann. Falls die Anwendung unumgänglich ist, ist das Stillen für 12 Stunden zu unterbrechen und die Muttermilch zu verwerfen bis Messungen der Muttermilch eine Strahlenbelastung für das Kind von unter 1 mSv ergeben.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diagnostische Untersuchungen mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat haben keinen Einfluss auf die

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien (1022 Patienten) beschriebenen Nebenwirkungen waren im Allgemeinen vorübergehend und von milder bis mäßiger Intensität.

5.9 % der Patienten in klinischen Studien berichteten von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (1%) und Erregbarkeit (0.5%).

Die Häufigkeiten der unten aufgeführten Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (1/10), häufig (1/100 bis <1/10), gelegentlich (1/1.000 bis <1/100), selten (1/10.000 bis <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems:	*Häufig:* Kopfschmerzen *Gelegentlich:* Erregung, Krampfanfälle, Geruchswahrnehmungsveränderung (in Form eines vorübergehenden milden aromatischen Geruches), Schläfrigkeit, Halluzination, Angst, Schwindel
Herzerkrankungen:	*Gelegentlich:* Angina pectoris, Herzversagen
Gefäßerkrankungen:	*Gelegentlich:* Synkope, Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Gelegentlich: Atemstillstand, Zyanose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	*Gelegentlich:* Verstopfung, Übelkeit, Verdauungsstörung, Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	*Gelegentlich:* Hautausschlag
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:	*Gelegentlich:* Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	*Gelegentlich:* Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems:	*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen (Manifestation als Juckreiz, Erythem, Nesselsucht, Übelkeit, Gesichts- oder Lippenschwellung, okulare Hyperämie, niedriger Blutdruck). *Selten:* Mäßige bis schwere anaphylaktische Reaktionen (Manifestation als Ödem, Lippenschwellung, Hypotonie)

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die meisten nuklearmedizinischen Untersuchungen mit niedrigen effektiven Strahlendosen von weniger als 20 mSv durchgeführt werden, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Die effektive Strahlendosis liegt bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 1.700 MBq bei einem Erwachsenen (70kg) bei 13,6 mSv.

4.9. Überdosierung

Wurde durch Neurolite eine Überdosis Strahlung verabreicht, muss die Menge, die der Patient aufnimmt, unter allen Umständen reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch häufige Blasen- und Darmentleerung beschleunigt wird. Es kann hilfreich sein, die effektive Dosis, die verabreicht wurde, einzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, Zentrales Nervensystem, ATC-Code: V09AA02

Aufgrund der geringen verwendeten Stoffmengen sind pharmakodynamische Wirkungen nach Anwendung von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat nicht zu erwarten.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Radiomarkierung des NEUROLITE-Kits mit Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung entsteht der Komplex [^{99m}Tc]-N,N'-(1,2 –ethylenediyl)-bis-L-cysteindiethylester ([^{99m}Tc]Technetium-Bicisat).

Je nach der Stereochemie des Bicisatrestes kann ([^{99m}Tc]Technetium-Bicisat vier stereochemisch unterschiedliche Formen bilden. Untersuchungen haben ergeben, dass im Gehirn nur das L,L-Derivat selektiv zurückgehalten und metabolisiert wird. Dagegen überschreitet der mit dem D,D-Isomer gebildete [^{99m}Tc]Technetium-Komplex zwar die Blut-Hirn-Schranke, wird aber vom Gehirn rasch wieder ausgeschieden und führt somit zu keiner nennenswerten Retention oder Metabolisierung dieses Derivats. Daher wird in NEUROLITE nur das "L,L-Isomer" verwendet. Bei Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen ergab sich eine gute anfängliche Aufnahme von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat im Gehirn, wobei die Werte einen Bereich von 4,8 - 6,5% der injizierten Dosis innerhalb weniger Minuten nach der Injektion zeigten. Die Aufnahme und Retention von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat im Gehirn reicht aus zur Aufzeichnung von SPECT (szintigraphische Aufnahmen) unmittelbar nach Verabreichung der Dosis. [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat wird nur sehr langsam aus dem Gehirn eliminiert. Das Verteilungsmuster im Gehirn bleibt nach Injektion über mindestens sechs Stunden lang unverändert und ähnelt dem von Xenon (Xe-113)-Gas, welches als Standard der zentralen Durchblutungsmessung gilt.

[^{99m}Tc]Technetium-Bicisat wird aus dem Blut schnell ausgeschieden, wobei eine Stunde nach Verabreichung weniger als 5% der injizierten Dosis im Blut nachgewiesen werden. Innerhalb von 5 Minuten nach Verabreichung von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat liegt der Hauptanteil der Aktivität im venösen Blut in Form von Metaboliten vor.
Durchschnittlich 74% der injizierten Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Verabreichung im Urin ausgeschieden, und bis zu 50% der injizierten Dosis innerhalb der ersten zwei Stunden nach Verabreichung. Da die Harnblasenwand das für die kritische Dosis verantwortliche Organ ist und das [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat schnell mit dem Urin ausgeschieden wird, kann die Strahlendosis durch häufige Blasenentleerung vorteilhaft verringert werden. [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat sowie dessen Hauptmetabolit, sind nicht an Serumproteine gebunden. Ähnlich wie bei anderen [^{99m}Tc]Technetium-markierten, gehirndarstellenden Substanzen kann ein überdurchschnittlich starker Blutfluss von einem normalen/physiologischen

Blutfluss beim Menschen nicht differenziert werden.

Eine Pharmakokinetikstudie mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat wurde bei Patienten mit neurologischen Beschwerden nicht durchgeführt. Die intrazerebrale Verteilung einer Einzeldosis von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat bei Patienten wurde jedoch über einen Zeitraum durch wiederholte SPECT von zwei Forschern, Dr. Vidabaek und Dr. Moretti, untersucht. Die erhaltenen [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat - Bilder zeigten als Ergebnis überall die gleiche intrazerebrale Verteilung wie die Initialstudie. Dies bestätigt, dass sich in Patienten ohne neurologischen Befund die Verteilung von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat über die Zeit nicht ändert.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen der Toxizität intravenös verabreichter Einzel- und Mehrfachdosen bei Nagetieren, Hunden und Affen ergaben keine Anzeichen von Toxizität von NEUROLITE bei Dosen bis zur 123- bzw. 5882-fachen maximalen Dosis beim Menschen. Bei Kaninchen erwies sich die Formulierung bei perivaskulärer Gabe als milder Reizstoff mit vorübergehenden Reizerscheinungen.
Untersuchungen der Reproduktion und Teratogenität bei Tieren wurden bisher mit [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat nicht durchgeführt. Bisher wurden an Tieren noch keine Langzeituntersuchungen zur Abschätzung des krebserregenden Potentials vorgenommen. Ob [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat die Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen beeinflusst, wurde bisher nicht untersucht.

Die Testergebnisse zur Messung der Primärendpunkte zeigen, dass NEUROLITE in-vitro nicht genotoxisch ist und dass sein wirksamer Bestandteil Bicisatdihydrochlorid in-vivo nicht genotoxisch ist.
Diese Daten unterstützen die Auffassung, dass NEUROLITE kein mutagenes Risiko, unter der Bedingung der korrekten klinischen Anwendung, birgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche A
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Durchstechflasche B
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Markierungsreaktionen mit Technetium sind davon abhängig, dass die reduzierte Form der Zinn(II)-Ionen aufrechterhalten wird. Daher darf keine Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung, Ph. Eur., die Oxidantien enthält, verwendet werden.
Um die Stabilität des [^{99m}Tc]Technetium-Komplexes zu gewährleisten, dürfen

[^{99m}Tc]Technetium-Präparationen nicht in Kombination mit anderen Zubereitungen oder Komponenten verabreicht werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels vor der Radiomarkierung: 18 Monate
Die chemische und physikalische Stabilität der radiomarkierten Injektionslösung ist für 8 Stunden bei Lagerung unter 25°C belegt.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel soll unter 25°C im Originalbehältnis aufbewahrt werden.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Der Inhalt des radiopharmazeutischen Kits vor der Zubereitung ist nicht radioaktiv. Nach Zugabe von Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung, Ph.Eur., ist der Inhalt jedoch radioaktiv, und es müssen die geltenden Abschirmungs- und Sicherheitsregeln beachtet werden.

Lagerungsbedingungen des radiomarkierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml Durchstechflaschen aus Borosilikatglas, Typ I (1 Durchstechflasche A und 1 Durchstechflasche B) verschlossen mit einem halogeniertem Butylgummistopfen und einer Bördelkappe aus Aluminium.

Packungsgrößen
Packungen mit je 1 Durchstechflasche A und B.
Packungen mit je 5 Durchstechflaschen A und B.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen der Patienten oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lantheus MI UK Limited
Festival House
39 Oxford Street
Newbury
Berkshire RG14 1JG, VK

8. ZULASSUNGSNUMMER

29602.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung: 09 Dezember 1993
Letzte Verlängerung: 08. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

01/2015

11. DOSIMETRIE

Physikalische Eigenschaften des zur Markierung verwendeten Radionuklids:
[^{99m}Tc]Technetium wird mittels eines (^{99}Mo/^{99m}Tc) Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlen mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu [^{99}Tc]Technetium, welches in Anbetracht seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10^5 Jahren als quasi stabil betrachtet werden kann.

Die durchschnittliche Strahlenbelastung für Organe und Gewebe eines erwachsenen Patienten (70 kg) nach intravenöser Injektion von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Absorbierte Äquivalenzdosis pro angewendeter Aktivität [mGy/MBq]

	Äquivalenzdosis (mGy/MBq)	
	Strahlungsdosis bei 1.700 MBq	Strahlungsdosis bei 700 MBq
Organ	(2,0-Stunden-Entleerungsintervall)	(4,8-Stunden-Entleerungsintervall)
Gehirn	9,4	2,8
Gallenblasenwand	43	18,5
Untere Dickdarmwand	22	11,1
Dünndarm	16	7,4
Obere Dickdarmwand	27	12,5
Nieren	12	5,4
Leber	9,0	4,0
Lungen	3,4	1,4
Eierstöcke	9,2	5,9
Rotes Knochenmark	4,1	2,0
Knochenoberflächen	5,8	2,8
Hoden	3,7	2,6
Schilddrüse	6,0	2,6
Harnblasenwand	51	54,0

Gesamtkörper	4,1	2,1

Die effektive Dosis für [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat ist typischerweise 13,6 mSv bei einer maximalen Patientendosis von 1.700 MBq und 2-stündigem Entleerungsintervall. Bei einer Dosis von 740 MBq mit 4,8-stündigem Blasenentleerungsintervall beträgt die effektive Dosis 7,7 mSv[1].

[1)] Strahlendosimetrie berechnet gemäß ICRP 60.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Vorsichtsmaßnahmen für Verwandte, Pflegepersonal und Krankenhausmitarbeiter nach dem Verwenden der nicht abgeschirmten Zubereitung

Das Verabreichen von Radiopharmaka verursacht für andere Personen Risiken durch externe Strahlung oder Kontamination durch Reste von Harn, Erbrochenem u.a., daher sind Strahlungsschutzmaßnahmen entsprechend den nationalen Vorschriften vorzusehen.

Zubereitung des NEUROLITE-Kits

Die Zubereitung von [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat aus dem NEUROLITE Kit erfolgt aseptisch nach der folgenden Methode:

-Vor der Zugabe der Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung in die Durchstechflasche B (Durchstechflasche mit Pufferlösung) wird die geschätzte Aktivität, das Datum sowie die Zeit der Herstellung in die dafür vorgesehene Spalte des Etiketts eingetragen. Danach wird ein Strahlenwarnzeichen abgezogen und am Flaschenhals befestigt.

-Während der Zubereitung sind wasserdichte Handschuhe zu tragen. Die Plastikkappen werden von beiden Flaschen entfernt und der Durchstechgummi wird jeweils durch Abreiben mit Alkohol desinfiziert.

-Die Durchstechflasche B, gekennzeichnet mit dem Datum, Zeitpunkt der Herstellung, Volumen und Aktivität wird in eine geeignete Abschirmung gestellt.

-Mit einer sterilen, abgeschirmten Spritze werden der Durchstechflasche B 3,70 GBq (100 mCi) sterile, pyrogenfreie, oxidantienfreie Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung in einem Volumen von etwa 2 ml, aseptisch zugesetzt. Ohne die Nadel herauszuziehen wird ein entsprechendes Volumen an Luft entnommen, um den gleichen Druck in der Durchstechflasche aufrechtzuerhalten.

-Mit einer sterilen abgeschirmten Spritze werden schnell 3,0 ml Natriumchlorid-Injektionslösung, B. P. (0,9 % NaCl, konservierungsmittelfrei) in die Durchstechflasche A (Durchstechflasche mit Lyophilisat) injiziert, um den Inhalt zu lösen. Ohne die Nadel herauszuziehen wird ein entsprechendes Volumen an Luft entnommen, um den gleichen Druck in der Durchstechflasche aufrechtzuerhalten. Anschließend wird die Flasche einige Sekunden lang geschüttelt.

-Mit einer weiteren sterilen Spritze wird sofort (innerhalb 30 Sekunden) 1,0 ml aus Durchstechflasche A entnommen und der Durchstechflasche B zugesetzt. Flasche A ist unverzüglich zu verwerfen.

-Die Durchstechflasche B wird für einige Sekunden geschwenkt, und die Mischung für dreißig (30) Minuten bei Zimmertemperatur abgestellt.

-Vor der Anwendung beim Patienten muss geprüft werden, ob der Inhalt der Durchstechflasche farblos und frei von Schwebstoffen ist. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen zu sehen sind, NICHT VERWENDEN.

-Die Radioaktivität wird mit einem geeigneten Kalibrierungssystem bestimmt. Die [^{99m}Tc]Technetium-Aktivität, das Gesamtvolumen (radioaktiver Inhalt), Kalibrierzeit und -datum, Verfallszeitpunkt sowie Chargennummer werden auf das Etikett übertragen und auf der Durchstechflasche befestigt.

-Die Durchstechflasche mit dem [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat wird bis zur Verwendung unter 25°C aufbewahrt. Die Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen entnommen werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Flasche enthält keine Konservierungsmittel.

-Abfall ist gemäß den nationalen Vorschriften für radioaktives Material zu entsorgen.

Hinweis: Es wird empfohlen, sich an die oben gegebene Vorschrift zur Radiomarkierung zu halten.

Das Produkt sollte innerhalb 8 Stunden nach seiner Herstellung verwendet werden.

Bestimmung der radiochemischen Reinheit

Die Qualität sollte mit der folgenden dünnschichtchromatographischen (DC) Methode geprüft werden.

Materialien für das DC-Verfahren

- Baker-Flex-Silicagel IB-F, 2,5 x 7,5 cm, Baker #2/4463/03 oder entsprechende DC-Platten
- Fließmittel: Ethylacetat, HPLC-Qualität
- Dosierungskalibrator oder Gammazähler zur Messung der Radioaktivität
- DC-Kammer
- Spritzen und strahlengeschützte Durchstechflaschen, wie erforderlich

DC-Methode

Dünnschichtchromatographische Bestimmung der radiochemischen Reinheit der Injektionslösung unter Verwendung von Baker-Flex-Silicagel-IB-F-Platten oder entsprechenden DC-Platten sowie Ethylacetat als Fließmittel.

Vorschrift: Die DC-Kammer wird mit genügend frischem Ethylacetat als Fließmittel bis zu einer Höhe von 3 bis 4 mm gefüllt. Danach wird sie mit Parafilm verschlossen und 15 bis 40 Minuten zur Kammersättigung stehengelassen. Es ist wichtig, für eine ausreichende Kammersättigung zu sorgen, da ansonsten nicht-reproduzierbare DC-Ergebnisse erhalten werden.

Hinweis: Ethylacetat ist ein schleimhautreizendes Mittel und sollte, wenn möglich, im Abzug verwendet werden.

Mit einem Bleistift werden zarte, waagerechte Linien mit einem Abstand von 2 cm, 4,5 cm sowie 7 cm angebracht - gemessen vom unteren Rand der DC-Platte. Ungefähr 5 µl der Produktlösung werden in der Mitte der 2-cm-Markierung aufgetragen. Dies kann mit Hilfe einer Spritze und einer 25 oder 27 Gauge Nadel geschehen, indem man die Spritze senkrecht hält und abwartet, bis sich ein Tropfen gebildet hat. Der Durchmesser des Flecks sollte nicht größer als 10 mm sein. Der Fleck sollte 5 bis 10 Minuten, aber nicht länger, trocknen.

Dann wird die DC-Platte in die DC-Kammer gestellt und bis zu einer Höhe von 7,0 cm entwickelt (etwa 15 Minuten). Die Platte wird herausgenommen und an einer belüfteten Stelle getrocknet.

Quantitative Bestimmung

Die DC-Platte wird entlang der 4,5-cm-Markierung mit einer Schere durchgeschnitten. Die Radioaktivität jedes Teilstücks wird mit einem Aktivitätsmessgerät oder Gammazähler bestimmt. Der obere Teil enthält [^{99m}Tc]Technetium-Bicisat, während der untere Teil alle radioaktiven Verunreinigungen enthält.
Die radiochemische Reinheit wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\% \ ^{99m}\text{Tc-Bicisat} = \frac{A_t}{(A_t + A_b)} \times 100$$

Mit A_t = Aktivität des oberen Teilstücks
A_b = Aktivität des unteren Teilstücks

Auswertung

[^{99m}Tc]Technetium-Bicisat besitzt einen R_f-Wert von 0,9 (0,1); Kolloid, [^{99m}Tc]TcO^-_4 sowie ^{99m}Tc-EDTA bleiben am Ausgangspunkt zurück. Beträgt die radiochemische Reinheit weniger als 90%, darf die Zubereitung nicht verwendet werden und muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig