rsinadb6iwFACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NETSpect 0,016 mg, Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durchstechflasche 1 enthält 0,016 mg [1]N-(6-Hydrazinylpyridin-3-carbonyl)[3-L-tyrosin]octreotid-bis(trifluoracetat) x H<2>O.

Durchstechflasche 2 enthält 10 mg N,N'-Ethan-1,2-diyldiglycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Weißes oder nahezu weißes Lyophilisat

Zur Radiomarkierung mit Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC bindet spezifisch an Somatostatinrezeptoren.

Die nach Radiomarkierung mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat erhaltene Injektionslösung ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC ist indiziert bei Erwachsenen mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zur Lokalisierung primärer Tumore und deren Metastasen. Siehe Abschnitt 5.1.

Für die Anwendung an Kindern siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Aktivität beträgt 370 - 740 MBq für die planare Szintigrafie und SPECT-Untersuchungen.

Erwachsene

Die empfohlene Aktivität beträgt 370 - 740 MBq als intravenöse Einzelinjektion. Die zu verabreichende Aktivität ist abhängig von der vorhandenen technischen Ausstattung zur Bildgebung.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Aktivität bei intravenöser Einzelinjektion beträgt bei Erwachsenen 370 - 740 MBq. Eine Anpassung der Dosis ist für ältere Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist. Siehe Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig. Siehe Abschnitt 5.2.

Anwendung bei Kindern

Es gibt keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC an Kindern.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung am Patienten muss das Arzneimittel radioaktiv markiert werden.

Anweisungen zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 12.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird intravenös als Einzelinjektion verabreicht.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen.

Für eine praktische Handhabung bei der Verabreichung kann ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Siehe Abschnitt 6.2.

Bildaufnahme

Die Bildaufnahme sollte 1 - 2 und 4 Stunden nach der intravenösen Injektion erfolgen. Die 1 - 2 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen können für den Vergleich und die Bewertung der 4 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen hilfreich sein.

Die Untersuchung kann je nach klinischer Notwendigkeit mit einer Bildaufnahme 15 Minuten und 24 Stunden nach Injektion des Tracers ergänzt werden. Eine zusätzliche Bildaufnahme nach 24 Stunden kann die Spezifität bei unklarem Befund, vor allem im Abdomen erhöhen.

Es wird empfohlen, die Untersuchungen als Ganzkörperscan und SPECT (oder SPECT/CT) einzelner Körperregionen durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen [1]N-(6-Hydrazinylpyridin-3-carbonyl)[3-L-tyrosin]octreotid-bis(trifluoracetat) x H<2>O, N,N'-Ethan-1,2-diyldiglycin oder einen der sonstigen Bestandteile oder Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die radiomarkierte Lösung ist für die Einmalanwendung bestimmt.

Individuelle Nutzen/Risiko-Bewertung

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und sollte nicht höher bemessen werden als für die Diagnose erforderlich ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig. Siehe Abschnitt 5.2.

Anwendung bei Kindern

Information zur Anwendung bei Kindern, siehe Abschnitt 4.2.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten vor Beginn der Untersuchung ausreichend hydratisiert sein und in den ersten Stunden nach der Untersuchung zu häufigem Wasserlassen angehalten werden, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.

Eine optimale Bildgebung der Bauchhöhle wird nach Verabreichung einer flüssigen Diät zwei Tage vor der Untersuchung sowie nach Gabe von Abführmitteln am Tag vor der Untersuchung erhalten. Die Vorbereitung des Patienten hängt vom anzuwendenden Untersuchungsprotokoll und der Lage der abzubildenden Läsionen ab.

Bei Patienten mit Octreotid-Therapie (mit Somatostatinrezeptoragonisten) wird empfohlen, diese Therapie zur Vermeidung einer möglichen Blockade von Somatostatin-Rezeptoren vorübergehend zu unterbrechen. Diese Empfehlung beruht auf empirischen Grundlagen. Die absolute Notwendigkeit einer solchen Maßnahme ist nicht nachgewiesen. Bei manchen Patienten kann die Unterbrechung der Therapie zu Rebound-Effekt führen. Dies ist insbesondere der Fall bei Insulinom-Patienten, bei denen die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie berücksichtigt werden muss und bei Patienten mit Karzinoid Syndrom (Vorschläge für die Unterbrechung, siehe Abschnitt 4.5).

Bildauswertung

Eine positive ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC-Szintigraphie zeigt das Vorhandensein einer erhöhten Dichte von Somatostatin-Rezeptoren in bestimmten Geweben, nicht aber zwangsläufig eine bösartige Erkrankung.

Eine positive Szintigraphie ist nicht spezifisch für gastro-entero-pankreatische neuroendokrine Tumore. Positive szintigrafische Ergebnisse erfordern die Prüfung ob es sich um eine andere Krankheit, die durch hohe lokale Somatostatin-Rezeptor-Konzentrationen charakterisiert ist, handeln könnte. Eine Zunahme der Somatostatin-Rezeptor-Dichte kann auch unter folgenden pathologischen Bedingungen auftreten:

- Tumoren aus undifferenziertem aus der Neuralleiste stammendem Gewebe (Paragangliom, medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Neuroblastom, Phaeochromozytom)

- Tumoren der Hypophyse
- endokrinen Tumoren der Lunge (kleinzelliges Karzinom)
- Meningeome
- Mamma-Karzinome
- lympho-proliferativen Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non-Hodgkin-Lymphome)

Des Weiteren muss die Möglichkeit der Aufnahme in Bereichen erhöhter Lymphozyten-Konzentrationen (subakute Entzündungen) beachtet werden.

Wenn der Patient nicht sorgfältig auf die Untersuchung vorbereitet wird, kann dies eine unspezifische Aufnahme im Darm fördern und die Qualität der Bilder beeinflussen. Eine signifikante unspezifische Akkumulation im Verdauungstrakt könnte fehlinterpretiert werden und fälschlicherweise als pathologischer Befund angesehen werden oder die Auswertung der Bilder beeinträchtigen.

Einschränkungen der Anwendung

Tumore, die keine Rezeptoren tragen, werden nicht dargestellt.

Bei manchen Patienten, die an GEP-NET leiden, reicht die Rezeptordichte nicht aus, um die Bildgebung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu ermöglichen. Dies muss bei Patienten mit Insulinom berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in der Überwachung des Therapieerfolges (Follow-up) und der Patientenauswahl für die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendungseinschränkungen für Staging und Restaging siehe Abschnitt 5.5.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kleinkindern und Schwangeren sollte in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung des Arzneimittels vermieden werden.

Besondere Warnhinweise

NETSpect enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Umweltgefahren, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die für eine diagnostische Untersuchung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen sind, wird aufgrund von Erfahrungswerten das zeitweilige Absetzen einer therapeutischen Behandlung mit Somatostatin-Analoga (sowohl "kalte" als auch radioaktiv markierte) empfohlen, um eine potentielle Blockade von Somatostatin Rezeptoren zu vermeiden:

- kurzwirksame Analoga
    - mindestens drei Tage vor der geplanten Untersuchung
- langwirksame Analoga
    - Lanreotid – mindestens 3 Wochen

- Octreotid – mindestens 5 Wochen vor der geplanten Untersuchung

Das Absetzen der Therapie mit Somatostatin-Analoga als vorbereitender Schritt für die Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, im Allgemeinen eine Wiederkehr der Symptome, die vor Beginn der Behandlung beobachtet wurden.

Es wurden keine systematischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen ist begrenzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls beabsichtigt ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein Radiopharmakon zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, muss als schwanger angesehen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bei Zweifeln hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (bei Ausbleiben der Periode, unregelmäßiger Periode etc.) müssen der Patientin alternative Techniken angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Aus diesem Grunde dürfen in der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen weit größer ist als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete Radiopharmakon gewählt wurde.

Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

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

NETSpect hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(> 1/10)
Häufig	(> 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(> 1/1.000, < 1/100)

Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten: Vorübergehender Kopfschmerz und epigastrische Schmerzen können direkt nach der Injektion von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC auftreten.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis 3,8 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 740 MBq verabreicht wird, sind solche Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich wenn das Radiopharmakon als diagnostische Einmaldosis injiziert wird.

Im Falle einer Überdosierung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sollte die aufgenommene Dosis durch eine Erhöhung der Elimination des Radionuklids durch Verabreichung von Flüssigkeit und häufige Blasenentleerung reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Varia, Radiodiagnostika, Tumorerkennung, Technetium (^{99m}Tc)-Verbindung, [^{99m}Tc]Technetiumhynicoctreotid

ATC-Code: V09IA07

Wirkmechanismus

Technetium (^{99m}Tc)-markiertes EDDA/HYNIC-TOC bindet an Somatostatinrezeptoren der Subtypen 2 und 5 mit hoher Affinität und Subtyp 3 mit geringerer Affinität.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Bei den für diagnostische Zwecke verabreichten Substanzmengen und Aktivitäten sind keine pharmakodynamischen Wirkungen durch ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu erwarten.

Klinische Daten

Es gibt keine Studien mit ausschließlich oder mehrheitlich GEP-NET Patienten, die direkte Vergleichsergebnisse zwischen ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC und (^{111}In)-Pentetreotid in der technischen Wirksamkeit (Bildqualität und Tumor/Gewebe

Aufnahme) und der diagnostischen Performance (Sensitivität und Spezifität) in den gleichen Patienten und im gleichen klinischen Kontext zeigen.

In der Zielpopulation von Patienten mit GEP-NET wurde in drei publizierten Studien die diagnostische Wirksamkeit von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC basierend auf kombinierten Referenzstandards (Histopathologie oder Operation oder Follow-up) bewertet. In der Studie von Gomez et al. 2010 mit 32 Patienten mit histologisch bewiesenen oder klinisch verdächtigen GEP-NET (22 Karzinoide, 2 Insulinome, 2 Gastrinome und 6 nicht spezifische) waren die Sensitivität und Spezifität 94 % (16/17) und 100 % (15/15) in der Detektion von primären Tumoren und 79 % (11/14) sowie 100 % (18/18) in der Detektion von Metastasen. Sepulveda et al. 2012 erhielt bei der szintigraphischen Untersuchung von 56 Patienten mit Verdacht auf neuroendokrine Tumoren, mehrheitlich GEP-NET, zur Detektion von primären Tumoren oder Metastasen eine Sensitivität und Spezifität von 88,4 % (78 – 97 %) und 92,3 % (64 – 100 %). In der Studie von Gabriel et al. 2005 resultierte die Szintigraphie mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, bei 88 Patienten mit nachgewiesenen GEP-NET, in einer Sensitivität von 77,5 % (31/40) und einer Spezifität von 50 % (1/2) für initiales Staging sowie 83,3 % (25/30) und 100 % (16/16) für Restaging.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC schnell aus dem Blut eliminiert. Nach 10 Minuten ist eine Anreicherung in Organen zu detektieren wie Leber, Milz und Niere sowie in Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren.

Aufnahme

Maximalwerte für das Tumor/Hintergrund Verhältnis werden 4 Stunden nach Injektion erreicht. Krebsläsionen sind noch nach 24 Stunden sichtbar. Eine langsame Ausscheidung durch den Verdauungstrakt ist in späten Aufnahmen zu beobachten.

Eliminierung

Die Aktivität wird überwiegend renal ausgeschieden mit nur geringen Anteil an hepatischer Elimination. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird schnell aus dem Blut eliminiert

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Mäusen und Ratten wurden keine Auswirkungen einer akuten Toxizität bei Dosen von 40 µg/kg Körpergewicht beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Gabe von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wurde nicht untersucht. Dieses Arzneimittel ist nicht für die regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt.

Mutagenitätsstudien mittels bakteriellem Rückmutationstest (Ames-Test) zeigten keine ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC induzierten Genmutationen.

Langzeitstudien zur Karzinogenese wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche 1:

N-[1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-yl]glycin
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat

Mannitol (Ph. Eur.)
Salzsäure
Natriumhydroxid
Stickstoff

Durchstechflasche 2:
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid
Salzsäure
Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Nach der Radiomarkierung ist eine Verdünnung mit bis zu 5 ml physiologischer Kochsalzlösung möglich.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach Radiomarkierung: 4 Stunden, nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Zur Aufbewahrung nach Radiomarkierung siehe Abschnitt 6.3.

Das radioaktiv markierte Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen für radioaktive Materialien zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Glas-Durchstechflaschen (Typ I Ph. Eur.) mit einem synthetischen Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2 enthalten alle Komponenten für die radiopharmazeutische Herstellung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

Jede Durchstechflasche enthält ein weißes oder nahezu weißes Lyophilisat für die Herstellung einer Injektionslösung.

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

NETSpect wird als Kit, bestehend aus 2 Durchstechflaschen geliefert. Diese dürfen nicht einzeln verwendet werden.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Allgemeine Hinweise

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen und darf nicht ohne vorherige Zubereitung direkt am Patienten angewendet werden.

Nach der Radiomarkierung von NETSpect gelten die für radioaktive Arzneimittel üblichen Vorsichtsmaßnahmen:

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

Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Anordnungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden.
Radioaktive Arzneimittel dürfen vom Anwender nur unter Berücksichtigung der Anforderungen an die radiologische Sicherheit und die pharmazeutische Qualität zubereitet werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen sollten getroffen werden.

Für Anweisungen zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist.

Bei der Herstellung und Anwendung radioaktiver Arzneimittel muss das Risiko einer Kontamination für das Arzneimittel sowie einer Bestrahlung des Anwenders auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits vor der Radiomarkierung ist nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung ist eine geeignete Abschirmung der fertigen Zubereitung zu gewährleisten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen der Patienten oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher müssen Vorsichtsmaßnahmen zum Strahlenschutz entsprechend. den nationalen Bestimmungen getroffen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Germany
Tel: 0 351 – 26 310 100
Fax: 0 351 – 26 310 303
E-Mail: service@rotop-pharmaka.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ERTEILUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DD.MM.YYYY

10. STAND DER INFORMATION

MM/2023

11. DOSIMETRIE

Technetium(^{99m}Tc) wird mittels eines [^{99}Mo]Molybdän/[^{99m}Tc]Technetium-Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu

Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10^5 Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Für die auf patientenspezifischen 3D-Aufnahmen basierten Angaben zur Dosimetrie von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC bei NET wurde die OLINDA/ EXAM Software verwendet. Dies erfolgte unter Einbeziehung der über die Zeit integrierten Aktivitätskoeffizienten, abgeleitet von hybriden planaren/SPECT- Daten aus der Studie von Grimes et al. 2011. Durchschnittlich absorbierte Organdosen und die effektive Dosis von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Organ	**Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)**
	Erwachsene
Nebennieren	0,0060
Gehirn	0,0022
Brust	0,0021
Gallenblasenwand	0,0062
Darmwand, unterer Dickdarm	0,0038
Dünndarm	0,0041
Bauchwand	0,0049
Darmwand oberer Dickdarm	0,0042
Herzwand	0,0050
Nieren	0,0208
Leber	0,0118
Lunge	0,0036
Muskel	0,0030
Eierstöcke	0,0042
Pankreas	0,0071
Rotes Knochenmark	0,0030
Osteogene Zellen	0,0079
Haut	0,0019
Milz	0,0296
Hoden	0,0024
Thymus	0,0029
Schilddrüse	0,0040
Harnblasenwand	0,0142
Uterus	0,0045
Ganzkörper	0,0035
Effktive Dosis (mSv/MBq)	**0,0051**

Nach Verabreichung der maximal empfohlenen Dosis von 740 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht 3,8 mSv. Für eine verabreichte Aktivität von 740 MBq ist eine typische Strahlendosis für kritische Organe wie die Niere 15,4 mGy.

Literatur: Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr^3-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Bei der Zubereitung sind aseptisches Arbeiten und die Beachtung des Strahlenschutzes notwendig.

Die Durchstechflaschen dürfen erst nach Desinfektion der Stopfen verwendet werden. Die Lösung wird durch den Stopfen mit einer Einwegspritze unter Verwendung einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Nadel oder mittels eines zugelassenen automatisierten Systems entnommen.

Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist

Arbeitsanleitung

Der Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen:

Durchstechflasche 1 mit dem Wirkstoff [1]N-(6-Hydrazinylpyridin-3-carbonyl)[3-L-tyrosin]octreotid-bis(trifluoracetat) x H<2>O

Durchstechflasche 2 mit dem Wirkstoff N,N'-Ethan-1,2-diyldiglycin

Die Zubereitung der ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC Injektionslösung aus dem Kit soll aseptisch entsprechend der folgenden Anleitung erfolgen:

1. Desinfektion des Stopfens mit einem geeigneten Desinfektionstuch und anschließend lufttrocknen lassen.
2. Zugabe von 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu Durchstechflasche 2 unter Verwendung einer sterilen Spritze. Vorsichtig schütteln für 15 Sekunden bis der Inhalt vollständig gelöst ist (auch über Kopf schütteln).
3. 0,5 ml der Lösung aus Durchstechflasche 2 werden mit einer sterilen Spritze in Durchstechflasche 1 überführt. Mit der gleichen Spritze wird der Überdruck in der Durchstechflasche durch Entnahme des gleichen Volumens Schutzgas ausgeglichen. Vorsichtig schütteln für 30 Sekunden bis der Inhalt vollständig gelöst ist (auch über Kopf schütteln).
4. Durchstechflasche 1 in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.
5. 1 ml Natrium[^{99m}Tc]Pertechnetat-Lösung (max. 1.600 MBq) mittels einer abgeschirmten sterilen Spritze in Durchstechflasche 1 geben und den Überdruck durch Entnahme des gleichen Volumens ausgleichen.

6. Durchstechflasche 1 in kochendem Wasser oder einem Heizblock für 10 min auf 100 °C erhitzen.
7. Durchstechflasche 1 auf Raumtemperatur abkühlen lassen (30 min). Nicht beschleunigen, z. B. durch kaltes Wasser.
8. Wenn erforderlich, das radioaktive Arzneimittel mit 0,9 %-iger Kochsalzlösung auf max. 5 ml verdünnen.
9. Die markierte Durchstechflasche (Durchstechflasche 1) unter 25 °C aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden nach der Zubereitung verwenden.
10. Die radiochemische Reinheit ist vor der Anwendung am Patienten mit einer der unten angegebenen Methoden zu prüfen.
    Hinweis: Das radioaktive Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die radiochemische Reinheit kleiner als 90 % ist.
11. Nicht verbrauchtes Material und der Behälter sind auf sachgemäße Art und Weise zu entsorgen.

VORSICHT:

Die Radiomarkierung des Kits hängt davon ab, dass Zinn(II)-Chlorid-Dihydrat im reduzierten Zustand gehalten wird. Der Inhalt des Kits zur Zubereitung des Radiopharmakons [^{99m}Tc]-EDDA/HYNIC-TOC ist steril. Die Durchstechflaschen enthalten keine bakteriostatischen Agenzien.

Qualitätskontrolle

Die Bestimmung der radiochemischen Reinheit sollte mittels einer der im folgenden beschriebenen chromatografischen Verfahren, A oder B, durchgeführt werden.

Verfahren A: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

1. Zwei ITLC-SG-Streifen (2 cm x 10 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
2. Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
3. Lösungsmittel:
   - Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A, [^{99m}Tc]Pertechnetat
   - Mischung von Acetonitril und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 (ACNW) für Verunreinigung B, [^{99m}Tc]Technetium in kolloidaler Form

     Gleiche Volumina von Acetonitril und Wasser sorgfältig mischen.

     Die Mischung jeden Tag frisch zubereiten.
4. 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
5. Geeigneter Detektor

Methode:

Die Chromatographiekammern mit den vorbereiteten Lösungen von MEK bzw. ACNW bis zu einer Höhe von nicht mehr als 0,5 cm füllen. Die Kammern abdecken und die Sättigung mit den Lösemitteldämpfen abwarten.

Die zwei ITLC-SG-Streifen mit einem Bleistift 1 cm vom unteren Rand (Stelle, an der 1 Tropfen der zu analysierenden Zubereitung aufgetragen wird) und in einem Abstand von 0,5 cm von der oberen Marke (bis zu der sich die Lösemittelfront bewegen wird) markieren.

Einen Tropfen (ca. 5 µl) einer Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit einer Nadel für subkutane Injektionen in der Mitte der Linie 1 cm über dem unteren Rand auftragen und die Flecken nicht trocknen lassen.

VORSICHT: Die Oberfläche des Streifens nicht mit der Nadel berühren.

Die Chromatographiekammern hinter der Bleiabschirmung platzieren.

Einen ITLC SG-Streifen in der Kammer mit MEK und einen weiteren ITLC SG-Streifen in ACNW-Lösung stellen. Die Streifen aufrecht stellen, um sicherzustellen, dass der Auftragspunkt von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC oberhalb der Lösemitteloberfläche ist. Das obere Ende des Streifens wird an die Kammerwand gelehnt.

VORSICHT: Die Laufstrecke der Streifen darf die Wände der Kammer nicht berühren. Die Kammern abdecken.

Warten, bis sich die Lösemittelfront zur markierten Linie bewegt, die die Laufstrecke bis 0,5 cm vom oberen Rand des Streifens festlegt.

Streifen aus den Kammern entnehmen und hinter der Bleiabschirmung trocknen lassen.

Streifen wie unten beschrieben teilen:

ITLC SG MEK:

in der Mitte zwischen der Lösemittelfront und der Linie, die den Auftragspunkt des Tropfens der Zubereitung markiert (R_f = 0,5)

ITLC SG ACNW:

3,5 cm vom unteren Rand des Streifens entfernt (R_f = 0,3).

Die Radioaktivität der einzelnen Teile des Streifens messen und die Aktivität der Teilstücke im Verhältnis zur Gesamtaktivität berechnen. Prozentuale Anteile der Verunreinigung A und B ermitteln

TLC mit MEK:

Verunreinigung A: R_f = 0,5 bis 1,0

TLC mit ACNW:

Verunreinigung B: R_f = 0 bis 0,3

Anschließend die prozentuale Aktivität von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit der folgenden Formel berechnen:

100 % – ([%]A + [%]B).

Grenzwert: mindestens 90 % der gesamten Aktivität.

Verfahren B: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

1. Zwei ITLC-SA-Streifen (1 cm x 8 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
2. Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
3. Lösungsmittel:
   - Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A, [^{99m}Tc]Pertechnetat
   - Wasser/Acetonitril/Eisessig 1:1:2 (WAE) für Verunreinigung B, [^{99m}Tc]Technetium in kolloidaler Form:
4. 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
5. Geeigneter Detektor

Methode

Die Chromatographiekammern mit den vorbereiteten Lösungen von MEK bzw. WAE bis zu einer Höhe von nicht mehr als 0,5 cm füllen. Die Kammern abdecken und die Sättigung mit den Lösemitteldämpfen abwarten.

Die zwei ITLC SG-Streifen mit einem Bleistift 1 cm vom unteren Rand (Stelle, an der 1 Tropfen der zu analysierenden Zubereitung aufgetragen wird) und in einem Abstand 2 cm von der oberen Marke (wohin sich die Lösemittelfront bewegen wird) markieren.

Einen Tropfen (ca. 1 - 2 µl) einer Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit einer Nadel für subkutane Injektionen in der Mitte der Start-Linie über dem unteren Rand auftragen.

VORSICHT: Die Oberfläche des Streifens nicht mit der Nadel berühren.

Die Chromatographiekammern hinter der Bleiabschirmung platzieren.

Einen ITLC-SA-Streifen in der Kammer mit MEK und einen weiteren ITLC-SA-Streifen in ACNW-Lösung stellen. Die Streifen aufrecht stellen, um sicherzustellen, dass der Auftragspunkt von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC oberhalb der Lösemitteloberfläche ist.

VORSICHT: Die Lauffläche der Streifen darf die Wände der Kammer nicht berühren. Die Kammern abdecken.

Warten, bis sich die Lösemittelfront bis zur markierten Linie bewegt hat.

Streifen aus den Kammern entnehmen und hinter der Bleiabschirmung trocknen lassen.

ITLC-SA-Streifen scannen oder zerschneiden, im Falle des Dünnschichtchromatogramms mit MEK 1 cm unter der Lösungsmittelfont-Linie und beim Dünnschichtchromatogramm mit WAE 0,5 cm über dem Start. Aktivität der einzelnen Stücke messen. Aktivität der Teilstücke im Verhältnis zur Gesamtaktivität berechnen. Prozentualen Gehalt der Verunreinigungen berechnen.

TLC mit MEK:

Verunreinigung A: $R_f > 0,8$

TLC mit WAE:

Verunreinigung B: $R_f < 0,2$

Die prozentuale Radioaktivität von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit der folgenden Formel berechnen:

100 % – ([%]A + [%]B).

Grenzwert: mindestens 90 % der gesamten Aktivität

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig