

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mertioscan 0,2 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die Packung enthält zwei unterschiedliche Durchstechflaschen: (1) und (2). Durchstechflasche (1) enthält 0,2 mg Mertiatiid (Mercaptoacetyltriglycin) Durchstechflasche (2) enthält 2,5 ml Phosphatpufferlösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits. Der Kit enthält alle nicht radioaktiven Komponenten die für die Herstellung von [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid Injektionslösung benötigt werden.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel
Durchstechflasche 1: weißes bis nahezu weißes Pulver
Durchstechflasche 2: klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Es ist indiziert für die Anwendung bei Erwachsenen. Zur Anwendung bei Kindern siehe Abschnitt 4.2. Nach Radiomarkierung mit [^{99m}Tc]Natriumpertechetatlösung, wird die Lösung des [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid-Komplexes für die Untersuchung nephrologischer und urologischer Funktionsstörungen insbesondere zur Untersuchung der Funktion, der Morphologie und der Durchblutung der Nieren sowie zur Untersuchung des Harnabflusses verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

bei Erwachsenen und älteren Patienten

40 - 200 MBq, abhängig vom zu untersuchenden Krankheitsbild und der angewandten Methode

bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind

Obwohl Mertioscan bei Kindern angewandt werden kann, wurden keine Studien an Kindern durchgeführt. Die klinische Erfahrung zeigt, dass für die Anwendung bei Kindern die Aktivität reduziert werden muss. Aufgrund des variablen Verhältnisses von Größe und Körpergewicht, ist es manchmal erfolgversprechender, die Aktivität nach der Körperoberfläche einzustellen. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit Vorsicht erfolgen, unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe. Die zu verabreichenden Aktivitäten können mit Hilfe der pädiatrischen Dosiertabelle der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) berechnet werden, die an Kinder und Jugendliche verabreichte Aktivität kann durch Multiplikation einer Basisaktivität (für Rechenzwecke) mit einem in der unten stehenden Tabelle angegebenen gewichtsabhängigen Faktor berechnet werden.

A[MBq]_{verabreicht} = Basisaktivität × Faktor

Die Basisaktivität beträgt 11,9 MBq. Die Mindestaktivität beträgt 15 MBq.

Körpergewicht in kg	Faktor	Körpergewicht in kg	Faktor
3	1	32	3,77
4	1,12	34	3,88
6	1,47	36	4,00
8	1,71	38	4,18

10	1,94	40	4,29
12	2,18	42	4,41
14	2,35	44	4,53
16	2,53	46	4,65
18	2,71	48	4,77
20	2,88	50	4,88
22	3,06	52-54	5,00
24	3,18	56-58	5,24
26	3,35	60-62	5,47
28	3,47	64-66	5,65
30	3,65	68	5,77

Art der Anwendung:
Zur intravenösen Verabreichung. Dieses Arzneimittel ist vor der Anwendung am Patienten zu rekonstituieren. Die szintigraphische Untersuchung beginnt normalerweise direkt nach Verabreichung. Zur Vorbereitung des Patienten siehe Abschnitt 4.4 Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen Bestandteil des markierten Radiopharmazeutikums.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6

Individuelle Nutzen/Risikobeurteilung

Bei jedem Patienten ist ein sorgfältiges Abwägen zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten, darf die zu verabreichende Aktivität nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Information zur Anwendung bei Kindern, siehe Abschnitt 4.2 Ein sorgfältiges Abwägen der zu erwartenden diagnostischen Information ist erforderlich, da die effektive Dosis je MBq bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

Ausreichende Flüssigkeitszufuhr des Patienten vor Beginn der Untersuchung und häufiges Wasserlassen in den ersten Stunden nach der Untersuchung sind notwendig um die Strahlenbelastung zu verringern.

Allgemeine Warnhinweise

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 der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden und/oder entsprechenden Genehmigungen zuständiger amtlicher Stellen. Radioaktive Arzneimittel dürfen vom Anwender nur unter Berücksichtigung der Anforderungen an die radiologische Sicherheit und die pharmazeutische Qualität zubereitet werden. Aseptisches Arbeiten ist erforderlich.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei". Beim Auftreten von Überempfindlichkeiten muss die Anwendung des Arzneimittels sofort abgebrochen und falls erforderlich eine intravenöse Behandlung begonnen werden. Entsprechende Arzneimittel und Ausrüstung (z. B. Tubus und Beatmungsgerät) für Notfälle müssen einsatzbereit sein. Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Gefährdung der Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen des [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid-Komplexes mit üblicherweise für Patienten, die eine der oben genannten Untersuchungen erhalten, verschriebenen Medikamenten bekannt (z.B. Blutdrucksenker oder Arzneimittel zur Vorbeugung der Abstoßung transplanterter Organe).

Unter dem Einfluss des tubulär sezernierten Hydrochlorthiazid kann es zu einer Verringerung der tubulären Sekretion von Mertiatiid kommen. Dies kann grundsätzlich auch bei anderen Medikamenten auftreten, die im proximalen Tubulus sezerniert werden (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika). Durch vorhergegangene Gabe von Substanzen wie Benzylpenicillin oder iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln kann es auch zu einer verringerten tubulären Sekretion von Mertiatiid kommen. Von Metoclopramid wird berichtet, daß es den renalen Plasmastrom verringert. Dies würde bei der Gabe von therapeutischen Dosen möglicherweise zu verringerten Clearancewerten führen. Im Zustand der Dehydratation oder der Azidose kann es auch zu einer verlangsamten Elimination des Produktes kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es erforderlich ist einer Frau im gebärfähigen Alter ein Radiopharmakon zu injizieren, sollte immer an eine Schwangerschaft gedacht werden. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, sollte als schwanger gelten, solange das Gegenteil nicht erwiesen ist. Falls Ungewissheit besteht (z.B. wenn eine Periode ausgeblieben ist oder die Periode sehr unregelmäßig ist) sollten alternative Verfahren, die keine ionisierenden Strahlen benötigen, immer in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Aus diesem Grund sollten in der Schwangerschaft nur absolut unerlässliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der zu erwartende Nutzen das Risiko für die Mutter und den Fötus bei Weitem überwiegt.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode klinisch zu verantworten ist und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Falls die Anwendung notwendig ist, sollte das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die Muttermilch verworfen werden. Aus Gründen des Strahlenschutzes wird der Mutter empfohlen, für 12h nach der Injektion engen Kontakt zum Kind zu vermeiden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitssangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten wurden schwache, anaphylaktische Reaktionen berichtet (<0,01%), die sich in Nesselsucht, geschwollenen Augenlidern und Husten äußern.

Gelegentlich wurde über vasovagale Reaktionen berichtet. Ein epileptischer Anfall wurde bei einem sedierten 15 Tage alten Baby berichtet, allerdings konnte kein Zusammenhang mit der Verabreichung des Radiodiagnostikums hergestellt werden.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Für diagnostische nuklearmedizinische Untersuchungen legen die vorliegenden Hinweise nahe, dass Nebenwirkungen aufgrund der niedrigen Strahlendosis nur mit geringer Häufigkeit auftreten. Für die meisten nuklearmedizinischen Untersuchungen beträgt die effektive Strahlendosis (E) weniger als 20 mSv. Eine worst-case Rechnung für die hier erfolgende Untersuchung liefert Werte von 2 mSv für einen

Erwachsenen und 0,76 mSv für ein 1-jähriges Kind nach Injektion von 200 bzw. 20 MBq.

Nebenwirkungen

Der betreuende Arzt sollte den Patienten auffordern, jede potentielle Nebenwirkung mitzuteilen.

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 über das folgend aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung von [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid sollte die absorbierte Dosis mittels beschleunigter Elimination des Radionuklides aus dem Körper durch häufige Blasenentleerung soweit wie möglich verringert werden. Im Falle eine Überdosierung ist es hilfreich, die verabreichte effektive Dosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika
ATC-Code: V09CA03
Bei den zur Anwendung kommenden geringen Substanzmengen sind keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Wirkungen der [^{99m}Tc]-Technetium-Mertiatiid-Injektionslösung bekannt. Das Erfassen der Radioaktivität in der Niere in Abhängigkeit von der Zeit erlaubt die Beurteilung der renalen Durchblutung und Funktion sowie des Harnabflusses.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird das [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid schnell über die Nieren aus dem Blut eliminiert.

Resorption in den Organen

[^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid ist zu etwa 78 bis 90 % an Plasmaproteine gebunden. Bei normaler Nierenfunktion sind nach 30 Minuten 70 % und nach 3 Stunden etwa 95 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. Diese Werte sind vom Funktionszustand der Nieren und des Urogenitalsystems abhängig.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend durch tubuläre Sekretion und zu ca. 11 % über glomeruläre Filtration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine akuten, subakuten, subchronischen oder mutagenen Effekte in präklinischen Studien beobachtet. Es sind jedoch keine detaillierten Informationen zu diesen Studien verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche 1
Zinn(II)-chlorid-Dihydrat
Natrium-(R,R)-tartrat-Dihydrat
Natriumhydroxid
Salzsäure

Durchstechflasche 2
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemeinsam verabreicht werden um die Stabilität des [^{99m}Tc]Technetium-Mertiatiid nicht zu beeinflussen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche 1: 15 Monate
Durchstechflasche 2: 2 Jahre
Nach Radiomarkierung: 8h
Die radiomarkierte Zubereitung ist unter 25 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Radiomarkierung des Arzneimittels, 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-Durchstechflaschen aus Glas mit einem Butyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen. Mertioscan 0,2 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel wird in Faltschachteln geliefert, die 5 Durchstechflaschen mit Pulver (Wirkstoff Mertiatiid) und 5 Durchstechflaschen mit 2,5 ml steriler Phosphatpufferlösung enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt des Kits vor der Zubereitung ist nicht radioaktiv. Jedoch nach Radiomarkierung mit Natrium[^{99m}Tc] pertechnetat Injektionslösung ist eine geeignete Abschirmung für die fertige Zubereitung zu gewährleisten. Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund ausgehender Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Vorsichtsmaßnahmen zum Strahlenschutz sind gemäß den nationalen Strahlenschutzverordnungen zu treffen.

Radiopharmaka dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Der Erhalt, die Lagerung, die Anwendung, der Transport und die Entsorgung unterliegen gesetzlichen Bestimmungen und/oder entsprechender Genehmigungen der lokalen Behörden. Radiopharmaka sollten vom Anwender so hergestellt werden, dass sowohl die Strahlenschutzbestimmungen als auch die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen eingehalten werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen sollten getroffen werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung von [^{99m}Tc]-Technetium-Mertiatiid vorgesehen und darf nicht direkt am Patienten angewendet werden, ohne dass vorher die Zubereitung der Injektionslösung erfolgt. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung des Arzneimittels die Integrität der Durchstechflasche zweifelhaft ist, sollte es nicht verwendet werden.

Die Handhabung sollte in einer Weise erfolgen, dass die Gefahr der Kontamination des Arzneimittels und einer Bestrahlung des Personals minimiert wird. Ausreichende Abschirmung ist obligatorisch. Anweisungen zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstraße 400
01328 Dresden, Deutschland
Tel: +49 351 26 310 210
Fax: +49 351 26 310 313
E-Mail: service@rotop-pharmaka.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

435112

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.04.2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2016

11. DOSIMETRIE

Technetium-99m wird mittels eines ^{99}Mo /Molybdän/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil zu betrachten ist.

Die Daten zur Strahlenexposition stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 80 aus dem Jahr 1998 und sind nach dem MIRDO System berechnet.

Folgende Annahmen liegen dem Modell zugrunde:

- Im Normalfall (Nierengesunde) wird $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid-Injektionslösung nach intravenöser Gabe schnell im extrazellulären Raum verteilt und durch das Nierensystem vollständig nach dem Nieren-Blasen-Modell ausgeschieden. Die renale Durchflusszeit (renal transit time) wird mit 4 min wie für Hippuran angenommen.
- Ist die Funktion beider Nieren eingeschränkt, wird ein Zehntel der normalen Clearance, eine Erhöhung auf 20 min für die renale Durchflusszeit und eine Aufnahme von 4 % in der Leber angenommen.
- Als Beispiel für eine akute einseitige Nierenobstruktion wird eine Aufnahme von 50 % der Dosis durch die obstruierte Niere angenommen, die mit einer Halbwertszeit von 5 Tagen verlangsamt wieder in die Blutbahn freigesetzt und durch die gesunde Niere ausgeschieden wird.

Normale Nierenfunktion					
Absorbierte Dosis [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Technetium-Mertiatid					
Organ	Dosis pro verabreichter Aktivität [mGy/MBq]				
	Erwachsene	15jährige	10jährige	5jährige	1jährige
Nebennieren	0,00039	0,00051	0,00082	0,0012	0,0025
Blasenwand	0,11	0,14	0,17	0,18	0,32
Knochenoberfläche	0,0013	0,0016	0,0021	0,0024	0,0043
Gehirn	0,00010	0,00013	0,00022	0,00035	0,00061
Brustdrüse	0,00010	0,00014	0,00024	0,00039	0,00082
Gallenblase	0,00057	0,00087	0,0020	0,0017	0,0028
Magendarmtrakt					
Magenwand	0,00039	0,00049	0,00097	0,0013	0,0025
Dünndarm	0,0023	0,0030	0,0042	0,0046	0,0078
Kolon	0,0034	0,0043	0,0059	0,0060	0,0098
oberer Dickdarm	0,0017	0,0023	0,0034	0,0040	0,0067
unterer Dickdarm	0,0057	0,0070	0,0092	0,0087	0,014
Herz	0,00018	0,00024	0,00037	0,00057	0,0012
Nieren	0,0034	0,0042	0,0059	0,0084	0,015
Leber	0,00031	0,00043	0,00075	0,0011	0,0021
Lunge	0,00015	0,00021	0,00033	0,00050	0,0010
Muskeln	0,0014	0,0017	0,0022	0,0024	0,0041
Ösophagus	0,00013	0,00018	0,00028	0,00044	0,00082
Ovarien	0,0054	0,0069	0,0087	0,0087	0,014
Pankreas	0,00040	0,00050	0,00093	0,0013	0,0025
rotes Mark	0,00093	0,0012	0,0016	0,0015	0,0021
Haut	0,00046	0,00057	0,00083	0,00097	0,0018
Milz	0,00036	0,00049	0,00079	0,0012	0,0023
Testes	0,0037	0,0053	0,0081	0,0087	0,016
Thymus	0,00013	0,00018	0,00028	0,00044	0,00082
Schilddrüse	0,00013	0,00016	0,00027	0,00044	0,00082
Uterus	0,012	0,014	0,019	0,019	0,031
Sonstige Gewebe	0,0013	0,0016	0,0021	0,0022	0,0036
Effektive Dosis (mSv/MBq)					
	0,0070	0,0090	0,012	0,012	0,022

Die Blasenwand trägt mit 80 % zur effektiven Gesamtdosis bei. Effektive Dosis, falls die Blase eine oder eine halbe Stunde nach der Anwendung geleert wird:

1 Stunde	0,0025	0,0031	0,0045	0,0064	0,0064
30 Minuten	0,0017	0,0021	0,0029	0,0039	0,0068

Gestörte Nierenfunktion					
Absorbierte Dosis [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Technetium-Mertiatid					
Organ	Erwachsene	Dosis pro verabreichter Aktivität [mGy/MBq]			
		15jährige	10jährige	5jährige	1jährige
Nebennieren	0,0016	0,0021	0,0032	0,0048	0,0086
Blasenwand	0,083	0,11	0,13	0,13	0,23
Knochenoberfläche	0,0022	0,0027	0,0038	0,0050	0,0091
Gehirn	0,00061	0,00077	0,0013	0,0020	0,0036
Brustdrüse	0,00054	0,00070	0,0011	0,0017	0,0032
Gallenblase	0,0016	0,0022	0,0038	0,0046	0,0064
Magendarmtrakt					
Magenwand	0,0012	0,0015	0,0026	0,0035	0,0061
Dünndarm	0,0027	0,0035	0,0050	0,0060	0,010
Kolon	0,0035	0,0044	0,0061	0,0069	0,011
oberer Dickdarm	0,0022	0,0030	0,0043	0,0056	0,0093
unterer Dickdarm	0,0051	0,0063	0,0085	0,0086	0,014
Herz	0,00091	0,0012	0,0018	0,0027	0,0048
Nieren	0,014	0,017	0,024	0,034	0,059
Leber	0,0014	0,0018	0,0027	0,0038	0,0066
Lunge	0,00079	0,0011	0,0016	0,0024	0,0045
Muskeln	0,0017	0,0021	0,0029	0,0036	0,0064
Ösophagus	0,00074	0,00097	0,0015	0,0023	0,0041
Ovarien	0,0049	0,0063	0,0081	0,0087	0,014
Pankreas	0,0015	0,0019	0,0029	0,0043	0,0074
rotes Mark	0,0015	0,0019	0,26	0,0031	0,0050
Haut	0,00078	0,00096	0,0015	0,0020	0,0038
Milz	0,0015	0,0019	0,0029	0,0043	0,0074
Testes	0,0034	0,0047	0,0071	0,0078	0,014
Thymus	0,00074	0,00097	0,0015	0,0023	0,0041
Schilddrüse	0,00073	0,00095	0,0015	0,0024	0,0044
Uterus	0,010	0,012	0,016	0,016	0,027
Sonstige Gewebe	0,0017	0,0021	0,0028	0,0034	0,0060
Effektive Dosis (mSv/MBq)					
	0,0061	0,0078	0,010	0,011	0,19

Akutes einseitiges Nierenversagen					
Absorbierte Dosis [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Technetium-Mertiatid					
Organ	Erwachsene	Dosis pro verabreichter Aktivität [mGy/MBq]			
		15jährige	10jährige	5jährige	1jährige
Nebennieren	0,011	0,014	0,022	0,032	0,055
Blasenwand	0,056	0,071	0,091	0,093	0,17
Knochenoberfläche	0,0031	0,0040	0,0058	0,0084	0,017
Gehirn	0,00011	0,00014	0,00023	0,00039	0,00075
Brustdrüse	0,00038	0,00051	0,0010	0,0016	0,0030
Gallenblase	0,0062	0,0073	0,010	0,016	0,023
Magendarmtrakt					
Magenwand	0,0039	0,0044	0,0070	0,0093	0,012
Dünndarm	0,0043	0,0055	0,0085	0,012	0,019
Kolon	0,0039	0,0050	0,0072	0,0092	0,0015
oberer Dickdarm	0,0040	0,0051	0,0076	0,010	0,016
unterer Dickdarm	0,0038	0,0048	0,0067	0,0082	0,013
Herz	0,0013	0,0016	0,0027	0,0040	0,0061
Nieren	0,20	0,24	0,33	0,47	0,81
Leber	0,0044	0,0054	0,0081	0,011	0,017
Lunge	0,0011	0,0016	0,0025	0,0039	0,0072
Muskeln	0,0022	0,0027	0,0037	0,0051	0,0089
Ösophagus	0,00038	0,00054	0,00085	0,0015	0,0023
Ovarien	0,0038	0,0051	0,0071	0,0092	0,015
Pankreas	0,0074	0,0090	0,013	0,018	0,029

rotes Mark	0,0030	0,0036	0,0050	0,0060	0,0083
Haut	0,00082	0,0010	0,0015	0,0022	0,0042
Milz	0,0098	0,012	0,018	0,026	0,040
Testes	0,0020	0,0029	0,0045	0,0050	0,0098
Thymus	0,00038	0,00054	0,00085	0,0015	0,0023
Schilddrüse	0,00017	0,00023	0,00045	0,00092	0,0016
Uterus	0,0072	0,0087	0,012	0,013	0,022
Sonstige Gewebe	0,0021	0,0026	0,0036	0,0047	0,008

Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,010	0,012	0,017	0,022	0,038
---------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Die effektive Dosis beträgt beim Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht mit normaler Nierenfunktion nach intravenöser Gabe von 200 MBq (maximale Dosis) 1,4 mSv. Die absorbierte Dosis im Zielorgan Niere beträgt dabei 0,68 mGy und im kritischen Organ Blasenwand 21,6 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die Radiomarkierung erfolgt unter Verwendung eines Eluates mit einer Radioaktivitätskonzentration zwischen 40 und 500 MBq/ml. Es dürfen nur Eluate aus einem Generator, der innerhalb der vorhergehenden 24 Stunden einmal eluiert wurde, verwendet werden. Der Inhalt von Flasche 1 wird mit Natrium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat-Lösung bei Raumtemperatur markiert. Die Radiomarkierung wird nach 15 Minuten durch Hinzufügen der Pufferlösung unterbrochen. Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Durchstechflaschen dürfen vor Desinfektion des Stopfens nicht geöffnet werden, die Lösung sollte durch den Stopfen unter Verwendung einer geeignet abgeschirmten Einmalspritze entnommen werden, unter Verwendung einer Einwegnadel oder eines zugelassenen automatischen Anwendungssystems.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung des Arzneimittels die Integrität der Durchstechflasche zweifelhaft ist, sollte es nicht verwendet werden.

Anweisung zur Zubereitung

Das radioaktive Arzneimittel wird entsprechend der nachfolgenden Markierungsanweisung unmittelbar vor dem Gebrauch zubereitet:

Die Radiomarkierung erfolgt unter aseptischen Bedingungen. Die Flasche (1) wird in eine ausreichende Bleiabschirmung gestellt und der Stopfen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel desinfiziert (Desinfektionsmittel trocknen lassen). 8 ml Natrium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat-Injektionslösung werden mit einer Spritze in die Flasche (1) überführt. Das gleiche Stickstoffvolumen wird zum Druckausgleich mit derselben Spritze der Flasche (1) entnommen.

Die Flasche wird vorsichtig geschwenkt, bis der komplette Inhalt gelöst ist. Nach 15 Minuten Reaktionszeit werden mit einer neuen Spritze 2 ml Pufferlösung aus Flasche (2) in Flasche (1) überführt. Danach wird das gleiche Volumen Stickstoff zum Druckausgleich aus der Flasche entnommen. Für gutes Mischen wird vorsichtig geschüttelt. Die Gesamtaktivität wird gemessen und das zu verabreichende Volumen berechnet.

Eigenschaften des Produktes nach Radiomarkierung:
Aussehen: Klare bis opaleszierende, farblose, wässrige Lösung
pH: 7,1 – 7,5

Qualitätskontrolle

Die folgenden Methoden können angewendet werden:

HPLC-Methode

Die radiochemische Reinheit des Produktes wird mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) mittels RP₁₈ Säule (25 cm Länge, Flussrate von 1 ml/min) unter Verwendung eines geeigneten Radioaktivitätsdetektors bestimmt. Mobile Phase A ist eine 93:7 Mischung aus Phosphatlösung (1,36 g KH₂PO₄, eingestellt mit 0,1 M NaOH auf pH 6) und Ethanol. Mobile Phase B ist eine 1:9 Mischung aus Wasser und Methanol.

Nutzen Sie ein Gradientenelutionsprogramm mit folgenden Parametern

Zeit (min):	Durchfluss (ml/min):	% A	% B
10	1	100	0
15	1	0	100

Der Peak des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid erscheint am Ende des Durchgangs der mobilen Phase A.

Das Injektionsvolumen beträgt 10 Mikroliter und die Zählrate pro Kanal darf 30.000 nicht übersteigen.

Spezifikation	t = 0	nach 8 Stunden
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid	≥ 94 %
Hydrophile Verunreinigungen	≤ 3,0 %	≤ 3,0 %
Lipophile Verunreinigungen	≤ 4,0 %	≤ 4,0 %

Vereinfachtes Verfahren

Dieses Verfahren verwendet Patronen, die üblicherweise zur Probenvorbereitung von wässrigen Lösungen für die Chromatographie verwendet werden. Die Patrone (z. B. Sep-Pak Plus C 18, Waters) wird mit 10 ml absolutem Ethanol und danach mit 10 ml 0,001M Salzsäure gewaschen. Die verbleibenden Rückstände der Lösungen werden mittels 5 ml Luft entfernt.

0,05 ml $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid Lösung werden auf die Patrone gegeben. Es wird mit 10 ml 0,001 M Salzsäure eluiert und dieses erste Eluat aufgefangen (hydrophile Verunreinigungen). Die Patrone wird dann mit Ethanol/ 9 g/l Natriumchlorid-Lösung im Verhältnis 1:1 eluiert. Dieses zweite Eluat enthält $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid. Auf der Patrone verbleiben die lipophilen Verunreinigungen. Die Radioaktivität jeder Portion wird gemessen. Die Summe der Radioaktivität der Eluate und der Patrone wird als 100 % angesetzt und die relativen Prozentwerte berechnet. Eluieren Sie langsam (tropfenweise).

Spezifikation: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium-Mertiatid ≥ 94 %
Summe der Verunreinigungen: ≤ 6,5 %

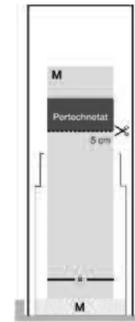
Vereinfachte dünnschichtchromatographische Verfahren

Diese Methode wird verwendet zur

a) Bestimmung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat (Verunreinigung A)

Chromatographisches System:

Teststreifen: ITLC-SA
Laufmittel: Methyl ethyl keton (MEK)
Laufstrecke: 6-8cm
Optimales Probevolumen: 1-2µl
Detektor: ein geeigneter Detektor



Auswertung

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat wandert mit der Laufmittelfront ($R_f = 0,8 - 1,0$). Wenn Sie nicht über einen Scanner verfügen, zerschneiden Sie den Teststreifen 5 cm vom unteren Rand. Messen Sie die Radioaktivität beider Teile separat. Setzen Sie die Aktivität des oberen Abschnittes ins Verhältnis zur Gesamtaktivität.

$$^{99\text{m}}\text{Tc} \text{ Pertechnetat } [\%] = \frac{\text{Aktivität oberer Abschnitt [MBq]}}{\text{Gesamtaktivität beider Abschnitte [MBq]}} \times 100$$

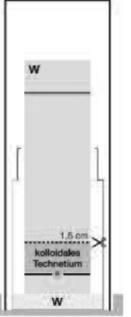
Spezifikation für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat (Verunreinigung A): ≤ 5,0%

b) Bestimmung von kolloidalem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium (Verunreinigung B)

Chromatographisches System:

Teststreifen: ITLC-SA

Laufmittel: Wasser für Injektionszwecke (WfI)
Laufstrecke: 6-8cm
Optimales Probevolumen: 1-2µl
Detektor: ein geeigneter Detektor



Auswertung

Kolloidales $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium (hydrolysiertes reduziertes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium) bleibt am Startpunkt ($R_f = 0,0 - 0,1$). Wenn Sie nicht über einen Scanner verfügen, zerschneiden Sie den Teststreifen 1,5 cm vom unteren Rand. Messen Sie die Radioaktivität beider Teile separat. Setzen Sie die Aktivität des unteren Abschnittes ins Verhältnis zur Gesamtaktivität.

$$\text{Kolloidales } ^{99\text{m}}\text{Tc} \text{ Technetium } [\%] = \frac{\text{Aktivität unterer Abschnitt [MBq]}}{\text{Gesamtaktivität beider Abschnitte [MBq]}} \times 100$$

Spezifikation für Kolloidales $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium (Verunreinigung B): ≤ 2,0%

Berechnung der radiochem. Reinheit (Spezifikation ≥