

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinn(II)-chlorid-Dihydrat
Glucose
Poloxamer 238
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, E339
Dodecanatriumfitat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach Radiomarkierung: 12 Stunden.

Nach Radiomarkierung nicht über 25 °C lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Radiomarkierung wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens/ der Radiomarkierung/ der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen im Umkarton 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 Borsilikatglas (Typ I Ph. Eur.) mit einem synthetischen Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 und/oder entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Berücksichtigung der Anforderungen an die radiologische Sicherheit und die pharmazeutische Qualität zubereitet werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen müssen getroffen werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung von nanokolloidalem Technetium(^{99m}Tc)-Albumin vorgesehen und darf nicht direkt am Patienten angewendet werden, ohne dass vorher die Zubereitung erfolgt.

Anweisungen zur extemporanen Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt der Zubereitung dieses Arzneimittels zweifelhaft ist, soll es nicht verwendet werden.

Die Verabreichung hat auf eine Weise zu erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und die Strahlenbelastung der Anwender minimiert werden. Es muss für eine angemessene Abschirmung gesorgt sein.

Der Inhalt des Kits vor der extemporanen Zubereitung ist nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat Ph. Eur. ist eine geeignete Abschirmung der fertigen Zubereitung zu gewährleisten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln birgt Risiken für andere Personen aufgrund der äußeren Strahlenexposition oder aufgrund von Kontaminationen durch verschütteten Urin, Erbrochenes oder andere biologische Flüssigkeiten. Daher sind geeignete Strahlenschutzvorkehrungen entsprechend den nationalen Vorschriften zu treffen.

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 (0) 351 - 26 310 100
Fax: +49 (0) 351 - 26 310 303
E-Mail: service@rotop-pharmaka.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

435534

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.04.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

08.2022

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-Generators produziert und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer mittleren Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (⁹⁹Tc), das in Anbetracht seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10⁵ Jahren quasi als stabil betrachtet werden kann.

Strahlenexposition

Lymphszintigraphie

Die Strahlenbelastung wird nach der MIRD-Methode berechnet.

Nachstehend sind die von einem 70 kg schweren Patienten nach subkutaner Injektion von kolloidalen ^{99m}Tc-Humanalbumin-Partikeln aufgenommenen Strahlendosen angegeben. Die aufgeführten Daten basieren auf MIRD-Werten für den Standardmensch und dem MIRD-S-Faktor und wurden aus biologischen Daten zur Organaufnahme und Blutclearance berechnet.

Organ	Absorbierte Dosis (µGy/MBq)
Injektionsstelle	12000
Lymphknoten	590
Leber	16
Harnblasenwand	9,7
Milz	4,1
Rotes Knochenmark	5,7
Ovarien	5,9
Hoden	3,5
Ganzkörper	4,6

Die effektive Dosis, die sich durch subkutane Applikation einer maximalen empfohlenen Aktivität von 110 MBq bei einem Erwachsenen mit 70 kg ergibt, beträgt etwa 0,44 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 110 MBq wirkt auf das Zielorgan (Lymphknoten) eine typische Strahlendosis von 65 mGy ein, und auf das kritische Organ (Injektionsstelle) wirkt eine typische Strahlendosis von 1.320 mGy ein.

Nachweis von Sentinel-(Wächter-) Lymphknoten

Bei der subkutanen Verabreichung zur Darstellung von Sentinel-Lymphknoten wird davon ausgegangen, dass die Dosis an der Injektionsstelle, die je nach Ort, injiziertem Volumen, Anzahl der Injektionen und Retention stark variiert, aufgrund der relativ geringen Strahlenempfindlichkeit der Haut und des geringen Beitrags zur effektiven Gesamtdosis zu vernachlässigen ist.

Im Fall der Darstellung von Sentinel-Lymphknoten bei Mammakarzinom beruhen die nachstehend aufgeführten Daten (ICRP 106) auf der Annahme, dass keine Leckage auftritt und die absorbierte Dosis in der restlichen Brust gleich der Dosis in der Lunge ist.

Organ	Absorbierte Dosis pro applizierter Aktivitätseinheit (mGy/MBq)			
	6 Stunden vor der Entfernung		18 Stunden vor der Entfernung	
	Erwachsene	15-jährige	Erwachsene	15-jährige
Nebennieren	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Harnblasenwand	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Knochenoberfläche	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Gehirn	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Brust	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Gallenblasenwand	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013

Magen-Darm-Trakt				
Magen	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Dünndarm	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Kolon	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Darmwand, oberer Dickdarm	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Darmwand, unterer Dickdarm	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Herz	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Nieren	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Leber	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Lunge	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Muskeln	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Oesophagus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Ovarien	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Pankreas	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Rotes Knochenmark	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Haut	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Milz	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Thymus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Schilddrüse	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Uterus	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Restliche Organe	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Effektive Dosis pro applizierter Aktivitätseinheit (mSv/MBq)	0,0012	0,0014	0,0020	0,0024

Die effektive Dosis, die sich durch subkutane Applikation einer maximalen empfohlenen Aktivität von 200 MBq bei einem Erwachsenen mit 70 kg ergibt, wenn die Injektionsstelle 18 Stunden nach der Injektion entfernt wird, beträgt etwa 0,4 mSv.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen sind unter aseptischen Bedingungen durchzuführen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geöffnet werden, bevor der Stopfen desinfiziert wurde. Die Lösung ist durch den Stopfen hindurch mit einer Einzeldosispritze, die mit einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Einwegnadel ausgestattet ist, oder mit einem zugelassenen automatisierten Applikationssystem aufzuziehen. Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung des Arzneimittels die Integrität der Durchstechflasche zweifelhaft ist, darf es nicht verwendet werden.

Arbeitsanleitung

NANOTOP enthält keine Konservierungsstoffe.

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

Die Bildung von nanokolloidalem Technetium(^{99m}Tc)-markiertem Albumin hängt vom Vorhandensein einer ausreichenden Menge Zinn im reduzierten Zustand ab. Oxidation kann die Qualität der Zubereitung ungünstig beeinflussen. Luftzufuhr ist deshalb strikt zu vermeiden.

Da bei subkutaner Applikation nur ca. 1 - 2 % der verabreichten Aktivität in Lymphknoten angereichert wird, soll die spezifische Aktivität des verabreichten nanokolloidalen Technetium(^{99m}Tc)-Albumins so hoch wie möglich sein. Deshalb wird empfohlen, frisches Eluat eines kurzfristig zuvor eluierten Generators zur radiochemischen Markierung zu verwenden. Die Markierung sollte so kurzzeitig wie möglich vor der Anwendung des Arzneimittels mit der höchstmöglichen Aktivität durchgeführt werden.

Für die Anwendung bei Kindern kann das Arzneimittel bis zu 1:50 mit 0,9 % Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden.

Radiomarkierung / Herstellung einer Injektionssuspension

- Durchstechflasche mit NANOTOP in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.
- 185-5.550MBqin1-5mlNatrium[^{99m}Tc]Pertechnetat-Injektionslösung Ph. Eur. mit steriler Spritze in die Durchstechflasche geben. Mit der eingestochenen Spritze Überdruck in der Durchstechflasche durch Entnahme des gleichen Volumens Schutzgas ausgleichen. Keine Entlüftungsnadel verwenden!
- Trockensubstanz durch wiederholtes Schwenken lösen, 10 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen.
- Die Injektionssuspension unmittelbar vor Entnahme der Patientendosis aus der Durchstechflasche leicht aufschütteln. Vor der Injektion die Spritze mehrfach schwenken.

Eigenschaften der fertigen Suspension

Volumen	1 - 5 ml
Farbe	klar, farblos
Partikel	zu mehr als 95 % kleiner 80 nm
Radiomarkiertes Kolloid	≥ 95 %
pH-Wert	7 - 8

Überprüfung der Markierungsausbeute

Die radiochemische Markierung der gebrauchsfertigen Injektionssuspension wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft.

Methode A:

DC-Platte	Silicagel 60
Eluent	Aceton
Laufstrecke	10 - 15 cm
Entwicklungszeit	15 - 20 Minuten
Detektor	Geeigneter Detektor

Nanokolloidales Technetium(^{99m}Tc)-markiertes Albumin bleibt am Startpunkt, freies (^{99m}Tc)Pertechnetat wandert mit der Laufmittelfront.

Die gebrauchsfertige Injektionssuspension soll nicht mehr als 5 % freies (^{99m}Tc)Pertechnetat enthalten und muss innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

(Alternative) Methode B:

DC-Platte	ITLC-SA
Eluent	Methylethylketon (MEK)
Laufstrecke	5 cm
Entwicklungszeit	5 - 10 Minuten
Detektor	Nach Eignung

Nanokolloidales Technetium(^{99m}Tc)-markiertes Albumin bleibt am Startpunkt, freies (^{99m}Tc)Pertechnetat wandert mit der Laufmittelfront.

Die gebrauchsfertige Injektionssuspension soll nicht mehr als 5 % freies (^{99m}Tc)-Pertechnetat enthalten und muss innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

Detektion mittels Radioaktivitätszähler ohne Ortsauflösung:

Nach dem Entwickeln der Streifen werden sie aus der Chromatographiekammer entnommen, an der Luft getrocknet und an der vorgeschriebenen Stelle zerschnitten. Die Radioaktivität beider Abschnitte wird separat gemessen. Die Aktivität des oberen Abschnitts wird zur Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt.

Detektion mittels Radioaktivitätsscanner:

Nach dem Entwickeln der Streifen werden sie aus der Chromatographiekammer entnommen, an der Luft getrocknet, die Aktivitätsverteilung wird gemessen und als Chromatogramm dargestellt. Der Anteil der einzelnen Peaks wird berechnet.

Verunreinigungen [%] = $\frac{\text{Aktivität des oberen Abschnitts}}{\text{Aktivität beider Abschnitte}} \times 100\%$

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.

