

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Scintimun 1 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Scintimun enthält 1 mg Besilesomab.

Besilesomab ist ein monoklonaler Anti-Granulozyten-Antikörper (BW 250/183), der in Mauszellen hergestellt wird.

Das Radionuklid ist nicht im Kit enthalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche Scintimun enthält 2 mg Sorbitol.

1 ml der radioaktiv markierten Lösung enthält weniger als 4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Scintimun: weißes Pulver

Lösungsmittel für Scintimun: weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach Radiomarkierung mit einer Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung erhält man die Technetium (^{99m}Tc)-Besilesomab-Lösung, die bei Erwachsenen mit Verdacht auf Osteomyelitis zur szintigraphischen Darstellung in Verbindung mit anderen geeigneten bildgebenden Verfahren zur Erkennung und Lokalisierung einer Entzündung/Infektion in peripheren Knochen angewendet wird.

Scintimun sollte nicht zur Diagnostik bei infiziertem diabetischem Fuß verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen und von autorisiertem Personal angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Aktivität von Technetium (^{99m}Tc)-Besilesomab sollte 400 MBq bis 800 MBq betragen.

Dies entspricht der Verabreichung von 0,25 bis 1 mg Besilesomab.

Wiederholte Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine speziellen Studien durchgeführt. Aufgrund der Art des Moleküls und der kurzen Halbwertszeit von Technetium (^{99m}Tc) Besilesomab ist bei solchen Patienten jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Scintimun bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die radioaktiv markierte Lösung darf nur intravenös als Einmaldosis verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel muss vor der Verabreichung an den Patienten rekonstituiert und radiomarkiert werden.

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

Zur Vorbereitung der Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildakquisition

Die Bildakquisition sollte 3 bis 6 Stunden nach der Verabreichung beginnen. Eine zusätzliche Akquisition 24 Stunden nach der ersten Injektion wird empfohlen. Die Akquisition kann mit planarer Bildgebung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Maus-Antikörper oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des radiomarkierten Produktes.

Positiver Screening-Test auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA).

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potential für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Da allergische Reaktionen gegen das Mausprotein nicht ausgeschlossen werden können, müssen während der Verabreichung des Produkts Herz-Kreislauf-Medikamente, Kortikosteroide und Antihistaminika bereitgehalten werden.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die zu verabreichende Aktivität darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Patientenvorbereitung

Scintimun sollte nur gut hydrierten Patienten verabreicht werden. Um Aufnahmen von bester Qualität zu erhalten und um die Strahlenexposition der Blase zu reduzieren, sollten die Patienten aufgefordert werden, vor und nach der szintigraphischen Untersuchung ausreichend zu trinken und die Blase zu entleeren.

Zwischen einer vorhergehenden Szintigraphie mit anderen Technetium (^{99m}Tc)-markierten Substanzen und der Verabreichung von Scintimun muss eine Wartezeit von mindestens 2 Tagen eingehalten werden.

Interpretation der Aufnahmen

Derzeit gibt es keine Kriterien, um mittels einer Szintigraphie mit Scintimun eine Infektion von einer Entzündung unterscheiden zu können. Die Aufnahmen mit Scintimun sollten in Verbindung mit anderen geeigneten anatomischen und/oder funktionellen bildgebenden Untersuchungen interpretiert werden.

Über die Bindung von Technetium (^{99m}Tc)-Besilesomab an Tumoren, die karzinoembryonales Antigen (CEA) exprimieren, liegen *in vivo* nur wenige Daten vor. *In vitro* zeigt Besilesomab eine Kreuzreaktion mit CEA. Falsch-positive Ergebnisse bei Patienten mit CEA-exprimierenden Tumoren können nicht ausgeschlossen werden.

Falsche Ergebnisse könnten sich bei Patienten mit Erkrankungen mit Neutrophilendefekten und bei Patienten mit hämatologischen Malignomen einschließlich Myelom ergeben.

Nach der Untersuchung

Nach der Injektion sollte enger Kontakt mit kleinen Kindern und Schwangeren für 12 Stunden eingeschränkt werden.

Spezielle Warnhinweise

Fructoseintoleranz

Scintimun enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollte dieses Arzneimittel daher nicht verabreicht werden.

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

Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Die Verabreichung muriner monoklonaler Antikörper kann zur Entwicklung humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) führen. HAMA-positive Patienten könnten ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen haben. Vor der Verabreichung von Scintimun sollte nach einer möglichen früheren Exposition mit murinen monoklonalen Antikörpern gefragt und ein HAMA-Test durchgeführt werden; bei einem positiven Ergebnis darf Scintimun nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wiederholte Anwendung

Zur wiederholten Anwendung von Scintimun liegen nur sehr wenige Daten vor. Scintimun sollte nur einmal im Leben eines Patienten verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Entzündungshemmende Wirkstoffe oder das hämatopoetische System beeinflussende Wirkstoffe (wie Antibiotika und Kortikosteroide) können zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Solche Wirkstoffe sollten deshalb nicht zusammen mit oder kurz vor der Injektion von Scintimun verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen im gebärfähigen Alter erforderlich ist, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau, bei der die Menstruation ausgeblieben ist, sollte als schwanger angesehen werden, bis der Gegenbeweis erbracht wurde. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmäßig sind usw.), müssen der Patientin immer alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

Die Anwendung von Besilesomab bei Schwangeren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für ein gestilltes Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Bevor ein radioaktives Arzneimittel bei einer stillenden Mutter angewendet wird, sollte überlegt werden, ob die Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit verschoben werden kann und ob das am besten geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde unter Berücksichtigung der Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch.

Ist die Verabreichung unerlässlich, sollte das Stillen für 3 Tage unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Diese drei Tage entsprechen 10 Halbwertszeiten von Technetium (^{99m}Tc) (60 Stunden). Zu diesem Zeitpunkt entspricht die Restaktivität im Körper etwa 1/1000 der ursprünglichen Aktivität.

Nach der Injektion sollte enger Kontakt mit Säuglingen für 12 Stunden eingeschränkt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In den neuesten klinischen Studien, in denen 123 Patienten Scintimun erhielten, war die häufigste Nebenwirkung die Entwicklung von Anti-Maus-Antikörpern (HAMA) nach einmaliger Verabreichung bei 14% der Patienten (ein und/oder drei Monate nach der Verabreichung 16 von 116 getesteten Patienten positiv).

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Die Häufigkeiten basieren auf der neuesten klinischen Studie und einer nichtinterventionellen Erhebung der Sicherheit.

Die Häufigkeitsangaben sind nach den folgenden Kategorien klassifiziert:
Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen mit absteigender Schwere aufgeführt.

MedDRA-Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion	Selten
	Überempfindlichkeit, einschließlich Angioödem, Urtikaria	Gelegentlich
Gefäßserkrankungen	Hypotonie	Häufig
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Arthralgie	Selten
Untersuchungen	Positiver Test auf humane Anti-Maus-Antikörper	Sehr häufig

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann möglicherweise Malignome induzieren oder zu Erbschäden führen. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen bei diagnostischen Untersuchungen in der Nuklearmedizin ist nicht bekannt.

Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 800 MBq bei 6,9 mSv liegt, sind diese unerwünschten Wirkungen 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 über:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung angegeben.

Im Falle der Verabreichung einer Strahlenüberdosis mit Technetium (^{99m}Tc)-Besilesomab sollte die vom Patienten absorbierte Dosis, wenn möglich, durch Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese, häufige Blasenentleerung und Gabe von Laxanzien zur Anregung der Defäkation reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum zur Entzündungs- und Infektionserkennung, Technetium (^{99m}Tc)-Verbindungen. ATC-Code: V09HA03

Wirkmechanismus

Besilesomab ist ein murines Immunglobulin vom Isotyp IgG₁, das sich spezifisch an NCA-95 (non specific cross-reacting antigen 95) bindet, ein auf der Zellmembran von Granulozyten und Granulozyten-Vorstufen exprimiertes Epitop. Besilesomab zeigt eine Kreuzreaktion mit Tumoren, die karzinoembryonales Antigen (CEA) exprimieren. Besilesomab hat keinen Effekt auf die Komplement-Aktivierung, auf Granulozytenfunktion oder Thrombozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den empfohlenen Aktivitäten hat es keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Effekte.

Klinische Wirksamkeit

In einer randomisierten Crossover-Studie, in der verblindet ausgewertete Aufnahmen mit Scintimun bzw. ^{99m}Tc -markierten weißen Blutkörperchen (WBCs) bei 119 Patienten mit Verdacht auf Osteomyelitis verglichen wurden, betrug die Übereinstimmungsrate zwischen den beiden Methoden 83 % (untere 95 %-Konfidenzgrenze: 80 %). Jedoch hatte Scintimun auf der Basis der Diagnose des Prüfarztes nach 1-monatiger Beobachtung eine etwas geringere Spezifität (71,8 %) als ^{99m}Tc -WBCs (79,5 %). Zur Anwendung von Scintimun für die Diagnostik bei infiziertem diabetischem Fuß liegen keine ausreichenden Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Konzentrations-Zeit-Kurven der Radioaktivität in Vollblut zeigen einen Zweiphasen-Verlauf, der sich in eine frühe Phase (0-2 h) und eine späte Phase (5-24 h) unterteilen lässt. Nach Korrektur für den Zerfall des Radionuklids beträgt die berechnete Halbwertszeit der frühen Phase 0,5 h, während die Eliminationshalbwertszeit der späten Phase 16 h beträgt.

Aufnahme in Organe

Sechs Stunden nach der Injektion werden etwa 1,5 % der Gesamtkörperradioaktivität in der Leber und etwa 3,0 % in der Milz gemessen. 24 Stunden nach der Injektion betragen diese prozentualen Radioaktivitäten 1,6 % in der Leber und 2,3 % in der Milz.

Nichtpathologische ungewöhnliche Akkumulationen können in der Milz (bei bis zu 6 % der Patienten), im Darm (bei bis zu 4 % der Patienten), in der Leber und im Knochenmark (bei bis zu 3 % der Patienten) sowie in der Schilddrüse und den Nieren (bei bis zu 2 % der Patienten) zu beobachten sein.

Elimination

Die Messung der Radioaktivität im Urin zeigt, dass bis zu 14 % der verabreichten Aktivität in den 24 Stunden nach der Injektion über die Blase ausgeschieden werden. Die geringe renale Clearance der Aktivität (0,2 l/h bei einer glomerulären Filtrationsrate von etwa 7 l/h) zeigt, dass die Niere nicht der Haupteliminationsweg von Besilesomab ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Toxizität und Sicherheit wurden mit kommerziellen Kits durchgeführt, die mit zerfallenem Technetium (^{99m}Tc) rekonstituiert waren. Daher wurde der Strahleneffekt nicht bestimmt.

Die präklinischen Studien mit der nicht radioaktiven Substanz lassen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings fanden sich in einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Affen in allen Dosisgruppen (einschließlich der Kontrollen) Anti-Maus-Antikörper. Studien zur Genotoxizität zur Prüfung auf potenziell genotoxische Verunreinigungen fielen ebenfalls negativ aus. Langzeitstudien zur Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Scintimun-Durchstechflasche:

Natrium-Dihydrogenphosphat wasserfrei
Dinatrium-Monohydrogenphosphat wasserfrei
Sorbitol E420
Unter Stickstoffatmosphäre

Lösungsmittel für Scintimun-Durchstechflasche:

1, 1, 3, 3-Propan-Tetraphosphonsäure, Tetranatriumsalz-Dihydrat (PTP)
Zinnchlorid-Dihydrat
Natriumhydroxid / Salzsäure (zur pH-Adjustierung)
Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Radiomarkierung: 3 Stunden.

Nach der Radiomarkierung nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Scintimun- Durchstechflasche:

10-ml-Durchstechflasche, farblos, Glasart I, mit Chlorbutylgummistopfen und Aluminiumbördelkappe (grün) enthaltend 5,02 mg Pulver.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Scintimun

6-ml-Durchstechflasche, farblos, Glasart I, mit Chlorbutylgummistopfen und Aluminiumbördelkappe (gelb) enthaltend 2,82 mg Pulver.

Packungsgrößen:

Kit mit einer Mehrdosen-Durchstechflasche Scintimun und einer Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Scintimun.

Kit mit zwei Mehrdosen-Durchstechflaschen Scintimun und zwei Durchstechflaschen mit Lösungsmittel für Scintimun.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zu Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka dürfen nur unter Vorkehrung zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Berücksichtigung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Einhaltung steriler Bedingungen sind zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist ausschließlich zur Herstellung von Technetium (^{99m}Tc)-Besilosemab vorgesehen und darf ohne vorherige vorschriftsmäßige Zubereitung nicht direkt Patienten verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Zubereitung des radioaktiven Arzneimittels, siehe Abschnitt 12.

Falls die Integrität der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels nicht gewährleistet ist, darf diese nicht verwendet werden.

Die Verabreichung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der Anwender so gering wie möglich bleibt. Eine geeignete Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach der Markierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc) (Ph. Eur.) muss das fertige Arzneimittel jedoch entsprechend abgeschirmt werden.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen einem Risiko durch externe Strahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes usw. aus. Daher müssen die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CIS bio international
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/602/001
EU/1/09/602/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 11 Januar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 26 August 2014

10. STAND DER INFORMATION

02/2016

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-Generators erzeugt und zerfällt unter der Emission von Gammastrahlung einer mittleren Energie von 140 keV und mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (^{99}Tc), das wegen seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als nahezu stabil betrachtet werden kann.

Für jedes Organ oder jede Organgruppe wurden die absorbierten Dosen nach der von MIRD (Medical Internal Radiation Dose) entwickelten Methode berechnet.

Die effektive Dosis wurde anhand der für jedes einzelne Organ bestimmten absorbierten Dosen berechnet. Dabei wurden die Gewichtungsfaktoren (Strahlung und Gewebe) entsprechend den Empfehlungen der ICRP (International Commission of Radiological Protection, Publication 103) verwendet.

Tabelle 1: Für männliche bzw. weibliche Referenzpersonen berechnete Werte der absorbierten Dosen.

Organ	mSv/MBq	
	Referenz männlich	Referenz weiblich
Gehirn	0,00236	0,00312
Herz	0,00495	0,00597
Kolon	0,00450	0,00576
Magen	0,00445	0,00535
Leber	0,0100	0,0126
Dünndarm	0,00480	0,00575
Knochenmark (rot)	0,0242	0,0229
Muskel	0,00317	0,00391
Ovarien		0,00594
Pankreas	0,00690	0,00826
Haut	0,00178	0,00216
Lungen	0,0125	0,0160
Milz	0,0271	0,0324
Nieren	0,0210	0,0234
Brust		0,00301
Nebennieren	0,00759	0,00937
Hoden	0,00182	
Thymus	0,00351	0,00423
Schilddrüse	0,00279	0,00321
Knochen	0,0177	0,0227
Uterus		0,00501
Gallenblase	0,00591	0,00681
Blase	0,00305	0,00380
Ganzkörper	0,00445	0,00552
Effektive Dosis 0,00863 mSv / MBq		

Die effektive Dosis beträgt nach Verabreichung einer Aktivität von 800 MBq für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg 6,9 mSv. Bei einer verabreichten Aktivität von 800 MBq beträgt die typische Strahlungsdosis für das Zielorgan Knochen 14,2 mGy, während die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Knochenmark, Milz und Nieren 19,4 mGy, 21,7 mGy bzw. 16,8 mGy betragen.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Scintimun ist ein steriles Pulver. Eine Durchstechflasche Scintimun enthält 1 mg Besilesomab.

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen auf keinen Fall geöffnet werden. Die Lösung sollte mit einer sterilen, abgeschirmten Einwegkanüle und -spritze oder einem zugelassenen automatischen Applikationssystem durch den zuvor desinfizierten Stopfen entnommen werden.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt wurde, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Zubereitungsmethode

Zur Sicherstellung einer möglichst effizienten radioaktiven Markierung:

- Die radioaktive Markierung wird mit frisch eluiertem Natriumpertechnetat (^{99m}Tc) durchgeführt.
- Die Eluate sollten nur aus einem Technetium (^{99m}Tc)-Generator stammen, der in den letzten 24 Stunden eluiert wurde (d. h. mit weniger als 24 Stunden Entwicklung).
- Das erste aus einem Technetium (^{99m}Tc)-Generator entnommene Eluat, der nicht über das Wochenende eluiert wurde, darf NICHT verwendet werden.

Arbeitsvorschrift:

1. Aus dem Kit eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel für Scintimun (mit gelber Aluminiumbördelkappe) entnehmen. Septum desinfizieren und trocknen lassen. Mit einer Spritze durch den Gummistopfen 5 ml einer 0,9 % Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche geben. Ohne die Nadel herauszuziehen ein entsprechendes Gasvolumen aufziehen, um Überdruck in der Durchstechflasche auszugleichen. Gleichmäßig schütteln.
2. Nach vollständiger Auflösung das Septum desinfizieren und trocknen lassen. **1 ml** dieser Lösung mit einer Subkutanspritze in eine Durchstechflasche mit Scintimun (mit grüner Aluminiumbördelkappe) transferieren. Ohne die Nadel herauszuziehen ein entsprechendes Gasvolumen aufziehen, um Überdruck in der Durchstechflasche auszugleichen. Vorsichtig schwenken; der Inhalt der Durchstechflasche mit Scintimun löst sich dann innerhalb von 1 Minute auf (NICHT schütteln).
3. Nach 1 Minute überprüfen, ob sich der Inhalt der Scintimun -Durchstechflasche vollständig gelöst hat. Die Scintimun -Durchstechflasche in einen geeigneten bleiabgeschirmten Behälter stellen. Septum desinfizieren und trocknen lassen. Mit einer Subkutanspritze durch den Gummistopfen **2-7 ml** Pertechnetat (^{99m}Tc) in die Durchstechflasche geben (das Eluat entspricht den Anforderungen der aktuellen Eur. Ph.). Ohne die Nadel herauszuziehen ein entsprechendes Gasvolumen aufziehen, um Überdruck in der Durchstechflasche auszugleichen. Vorsichtig schwenken, um die gesamte Lösung zu mischen (NICHT schütteln). Die Aktivität muss je nach dem Volumen von Pertechnetat (^{99m}Tc) **400 bis 1800 MBq** betragen. Das Gesamtvolumen in der Scintimun -Durchstechflasche beträgt 3 bis 8 ml.
4. Das mitgelieferte Etikett beschriften und auf der Durchstechflasche mit der radioaktiv markierten Lösung anbringen.
5. Die Lösung ist 10 Minuten nach Zugabe von Pertechnetat (^{99m}Tc) fertig zur Injektion.

Anmerkungen zu den Anweisungen:

- Das Lösungsmittel für Scintimun darf NIE zuerst radioaktiv markiert und dann zu Scintimun zugegeben werden.
- Die gebrauchsfertige radioaktiv markierte Injektionslösung muss vor Kontakt mit Sauerstoff geschützt werden.

Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Lösungsmittel und anschließender Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Injektionslösung hat die entstehende klare und farblose Technetium (^{99m}Tc)-Besilesomab-Injektionslösung einen pH-Wert von 6,5-7,5.

Qualitätskontrolle

Die radiochemische Reinheit der gebrauchsfertigen radioaktiven Lösung kann nach folgender Methode geprüft werden:

Methode

Instant-Dünnschichtchromatographie (ITLC) oder Papierchromatographie

Materialien und Reagenzien

- Adsorbens: Mit Kieselgel beschichtete Dünnschichtchromatographie-Streifen (2,5 x 20 cm) (ITLC-SG) oder für die Papier-Chromatographie (RBM-1). Startlinie 2,5 cm vom unteren Rand des Papierstreifens markieren
- Lösungsmittel: Methylethylketon (MEK)
- Behälter: geeignete Gefäße wie z. B. Chromatographie-Entwicklungsgefäß oder 1000-ml-Erlenmeyer-Kolben
- Sonstiges: Pinzette, Scheren, Spritzen, geeignetes Aktivitätsmessgerät

Arbeitsvorschrift

Keine Luft in die zu prüfende Durchstechflasche gelangen lassen und alle Durchstechflaschen mit radioaktiver Lösung in einer Bleiabschirmung aufbewahren.

1. Das Lösungsmittel etwa 2 cm hoch in das Entwicklungsgefäß geben. Das Entwicklungsgefäß abdecken und mindestens 5 Minuten äquilibrieren.
2. Mit einer Spritze und Kanüle einen Tropfen (2 μl) der radioaktiv markierten Lösung auf die Startlinie des ITLC-SG oder RBM-1 Papierstreifens auftragen.
3. Den ITLC-SG oder RBM-1 Papierstreifen mit einer Pinzette sofort in das Entwicklungsgefäß einbringen, um die Bildung von Pertechnetat (^{99m}Tc) aufgrund von Sauerstoffzufuhr zu vermeiden. Den Tropfen NICHT antrocknen lassen.
4. Wenn das Lösungsmittel den oberen Rand des Streifens erreicht hat (nach etwa 10 Minuten), den Streifen mit der Pinzette herausnehmen und an der Luft trocknen lassen.
5. Den Streifen bei $R_f = 0,5$ entzweischneiden.
6. Jeden Streifenabschnitt separat messen und die Ergebnisse notieren (geeigneten Detektor mit konstanter Zählzeit, bekannter Geometrie und Hintergrundrauschen verwenden).
7. Berechnungen
Die radiochemische Reinheit entspricht dem Prozentsatz von gebundenem Technetium (^{99m}Tc) und wird nach Korrektur der Daten für Hintergrundrauschen wie folgt berechnet:

$$\% \text{ gebundenes Technetium } (^{99m}\text{Tc}) = 100 \% - \% \text{ freies Technetium } (^{99m}\text{Tc})$$

$$\text{Wobei } \% \text{ freies Technetium } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Aktivität des Streifenabschnitts von } R_f 0,5 \text{ bis } R_f 1,0}{\text{Gesamtaktivität des Streifens}}$$

8. Die radiochemische Reinheit (der Prozentsatz von gebundenem Technetium (^{99m}Tc)) muss über oder gleich 95 % betragen.
9. Die Lösung vor Gebrauch visuell prüfen. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, verwendet werden.

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

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.