

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tetrofosmine ROTOP 0,23 mg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De kit bevat twee verschillende injectieflacons: Injectieflacon 1 en injectieflacon 2
Injectieflacon 1 bevat 0,23 mg tetrofosmine als tetrofosmine-(bis-)tetrafluoroboraat.
Injectieflacon 2 bevat 2,5 ml natriumwaterstofcarbonaatoplossing (0,2 M).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
Het radionuclide maakt geen onderdeel uit van deze kit.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.
Injectieflacon 1: wit tot gebroken-wit poeder
Injectieflacon 2: heldere, kleurloze oplossing
Voor radiolabelling met natriumpertechnetaat- (^{99m}Tc -) oplossing

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit middel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Het is bedoeld voor volwassenen. Zie rubriek 4.2 voor pediatrische patiënten.

Na radiolabelling met natriumpertechnetaat- (^{99m}Tc -) oplossing, is de verkregen technetium- (^{99m}Tc) tetrofosmineoplossing geïndiceerd voor:

Afbeelden van myocard

Technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine is een myocardiaal perfusiemiddel dat wordt gebruikt als hulpmiddel bij het diagnosticeren en lokaliseren van myocardiale ischemie en/of een myocardinfarct.

Bij patiënten die myocardialeperfusiescintigrafie ondergaan kan de functie van de linker hartkamer (linkerventriculaire ejection fractie en wandbeweging) worden geëvalueerd door toepassing van SPECT met ECG-triggering.

Afbeelden van borsttumoren

Technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine wordt toegepast als hulpmiddel bij het eerste onderzoek (zoals palpatie, mammografie of alternatieve beeldvormende modaliteiten en/of cytologie) ter karakterisering van de maligniteit van vermoedelijke borstlaesies daar waar al deze andere aanbevolen onderzoeken geen uitsluitsel boden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

De dosering kan variëren afhankelijk van gammacamerakenmerken en reconstructiemodaliteiten. Injectie van activiteiten hoger dan de lokale DRL's (Diagnostic Reference Levels = Diagnostische Referentiewaardes) dient te worden gerechtvaardigd.

De aanbevolen activiteitsmarge voor intraveneuze toediening aan een volwassen patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg) is voor:

Afbeelding van myocard

Voor diagnose en lokalisatie van myocardiale ischemie (met planaire of SPECT-technieken) en de evaluatie van de linkerventrielfunctie met behulp van ECG-getriggerde SPECT, bestaat de gebruikelijke procedure uit twee intraveneuze injecties met technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine, één tijdens piekinspanning en één in rust. De volgorde van de twee toedieningen is ofwel eerst rust en als tweede inspanning of als eerste inspanning en vervolgens rust.

Wanneer beide injecties op dezelfde dag worden toegediend, zal de activiteit van de tweede dosis leiden tot een ten minste driemaal grotere myocardiale meetwaarde (count rate) dan die van de residuale activiteit van de eerste dosis. De aanbevolen activiteitsmarge voor de eerste dosis is 250-400 MBq. De aanbevolen activiteitsmarge voor de tweede dosis die ten minste 1 uur later wordt gegeven, is 600-800 MBq. Bij studies waar ECG-getriggerde SPECT wordt gebruikt, is het gebruik van hoge activiteiten (binnen de marge) gerechtvaardigd.

Wanneer rust- en inspanningsinjecties op verschillende dagen worden toegediend, zal de aanbevolen activiteitsmarge voor elke dosis technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine 400-600 MBq bedragen. Voor onderzoek bij corpulente personen (bijv. mensen met abdominale obesitas of vrouwen met grote borsten) en voor onderzoeken waar ECG-getriggerde SPECT wordt gebruikt, is het gebruik van hoge activiteiten gerechtvaardigd.

De totale toegediende activiteit voor beeldvormende myocardiale onderzoeken bij inspanning en in rust, in één of twee dagen, moet worden beperkt tot 1200 MBq.

Als hulpmiddel in de diagnose en lokalisatie van myocardinfarct volstaat één injectie van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine (250-400 MBq).

Afbeelding van de borst

Voor de diagnose en lokalisatie van verdachte borstlaesies, omvat de aanbevolen procedure een enkele intraveneuze injectie van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine tussen 500-750 MBq. De injectie dient bij voorkeur gegeven te worden in een voetader of een plaats anders dan de arm aan de zijde van de verdachte borstlaesie.

Nierinsufficiëntie

Zorgvuldige afweging van de toegediende activiteit is noodzakelijk omdat een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is bij deze patiënten.

Leverinsufficiëntie

In het algemeen dient de keuze van de activiteit voor patiënten met leverinsufficiëntie zorgvuldig plaats te vinden, waarbij meestal onderaan de doseringsmarge wordt begonnen.

Pediatrie patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden afgewogen, op basis van de klinische noodzaak en het afwegen van de risico/baten verhouding in deze patiëntengroep. De toegediende activiteit aan kinderen en adolescenten kan worden berekend volgens de aanbevelingen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) pediatrie doseringskaart; de activiteit die aan kinderen en adolescenten wordt toegediend kan worden berekend door het vermenigvuldigen van een baseline-activiteit (voor rekendoeleinden) met de gewicht-afhankelijke factor die in onderstaande tabel worden aangegeven.

[MBq] Toegediend = Baseline-activiteit × Factor

De baseline activiteit is 63 MBq als kankerdetecterend middel. Voor cardiale beeldvorming zijn de minimum en maximum baseline-activiteiten respectievelijk 42 en 63 MBq, voor het tweedaagse protocol cardiale scan in rust en bij inspanning. Voor de eendaagse cardiale beeldvormingsprotocol, is de baseline-activiteit 28 MBq in rust en 84 MBq bij inspanning. De minimum activiteit voor een beeldvormend onderzoek is 80 MBq.

Gewicht [kg]	Factor	Gewicht [kg]	Factor	Gewicht [kg]	Factor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Afbeeldingsacquisitie

Afbeelden van myocard

Met planaire of bij voorkeur SPECT-beeldvorming dient op zijn vroegst 15 minuten na toediening van de injectie te worden begonnen.

Er is geen bewijs voor belangrijke veranderingen in de myocardiale concentratie of herdistributie van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine, zodat opnamen kunnen worden gemaakt tot minstens 4 uur na de injectie.

Voor planaire beeldvorming dienen de standaard richtingen (anterior, LAO 40°-45°, LAO 65°-70° en/of links lateraal) te worden verkregen.

Beeldvorming van de borst

Beeldvorming van de borst kan het best worden gestart 5 tot 10 minuten na injectie met de patiënt in buikligging waarbij de borst(en) vrij hangt/hangen. Een speciale onderzoekstafel voor nucleairgeneeskundige borstbeeldvorming wordt aanbevolen. Een laterale opname van de op laesie verdachte borst moet worden verkregen met de camera zo dicht op de borst als mogelijk.

De houding van de patiënt dient vervolgens zodanig te worden gewijzigd dat een laterale opname van de vrijhangende contralaterale borst kan worden genomen. Vervolgens kan een anterieure supine afbeelding worden gemaakt met de armen van de patiënt achter het hoofd.

Voor patiëntvoorbereiding, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor een van de componenten van het gelabelde radiofarmaceutische middel.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van optreden van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van overgevoeligheid waaronder ernstige anafylactisch/anafylactoïde reacties die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Bij het optreden van overgevoeligheids- of anafylactische reacties dient toediening van het geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en een intraveneuze behandeling te worden gestart, indien noodzakelijk. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur, zoals een endotracheale buis en beademingsmachine, onmiddellijk voorhanden zijn.

Individuele baten/risico-rechtvaardiging

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling vanuit een oogpunt van het te verwachten voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegediende radioactiviteit moet zodanig zijn dat de stralingsdosis als gevolg daarvan zo laag mogelijk wordt gehouden, rekening houdend met het beoogde diagnostische resultaat dat verkregen dient te worden.

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij deze patiënten moeten de baten/risico-ratio zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt dient vóór aanvang van het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo veel mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste uren na het onderzoek om de straling te verminderen.

Afbeelden van myocard

Patiënten wordt verzocht vanaf de voorafgaande avond nuchter te zijn of slechts een zeer licht ontbijt te nemen op de ochtend van de procedure.

Beeldvorming van de borst

De patiënt hoeft voor de injectie niet nuchter te zijn.

Interpretatie van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosminebeelden

Borstlaesies kleiner dan 1 cm in diameter kunnen mogelijk niet allemaal worden aangetoond met scintimammografie aangezien de gevoeligheid van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine voor de detectie van deze laesies 36% bedraagt in vergelijking met histologische diagnose. Een negatieve uitslag van het onderzoek sluit de aanwezigheid van borstkanker niet uit met name in een dergelijk kleine laesie.

De werkzaamheid bij het aantonen van axillaire laesies is niet bewezen en derhalve dient scintimammografie niet te worden gebruikt voor de stadiëring van borstkanker.

Specifieke waarschuwingen

Bij de toepassing van myocardiale scintigrafie onder stressomstandigheden dient men rekening te houden met de algemene contra-indicaties die te maken hebben met de inductie van ergometrische of farmacologische stress.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen natriumvrij.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving zijn beschreven in rubriek 6.6.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele studies gedaan naar de interactie van Tetrofosmine ROTOP met andere geneesmiddelen.

Er zijn echter geen gevallen van interactie waargenomen tijdens klinische onderzoeken waarbij technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine werd toegediend aan patiënten die ook andere geneesmiddelen ontvingen. Geneesmiddelen die invloed hebben op het functioneren van de hartspier en/of de bloedflow, zoals bèta-blokkers, calciumantagonisten of nitraten, kunnen de oorzaak zijn van vals-negatieve resultaten bij de diagnose van ziekte aan de kransslagader. Resultaten van beeldonderzoeken dienen daarom altijd te worden beoordeeld in het licht van de lopende medicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het noodzakelijk is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient altijd navraag te worden gedaan naar eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft gemist, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over de mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie gemist heeft, de cyclus zeer onregelmatig is, enz.) dienen alternatieve technieken (indien beschikbaar) waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, te worden overwogen.

Zwangerschap

Tetrofosmine ROTOP is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn met dit product geen dierstudies gedaan naar de reproductietoxiciteit.

Radionuclidebehandelingen toegepast op zwangere vrouwen brengen ook een dosis straling voor de foetus met zich mee. De toediening van tetrofosmine (^{99m}Tc) in doses van 250 MBq bij inspanning, gevolgd door 750 MBq in rust resulteert in een door de baarmoeder geabsorbeerde dosis van 8,1 mGy. Een stralingsdosis die de 0,5 mGy (hoeveelheid gelijk aan de blootstelling aan jaarlijkse achtergrondstraling) overschrijdt, wordt als een potentieel risico voor de foetus beschouwd.

Borstvoeding

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en of wel het geschiktste radiofarmacon is gekozen, vanwege de afscheiding van activiteit in moedermelk.

Het is niet bekend of technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine in de moedermelk wordt uitgescheiden, daarom dient de borstvoeding gedurende 12 uur onderbroken te worden en moet flesvoeding worden gegeven, indien toediening noodzakelijk wordt geacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er wordt geen effect op het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen verwacht na het gebruik van dit product.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn voor technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine bekend:

Systeem/Orgaanklasse	Zeer zelden (<1/10.000)
Immuunsysteemaandoeningen	Gelaatsoedeem, overgevoeligheidsreactie, allergische reactie, anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, metaalsmaak, reuk- en smaakverstoring
Bloedvataandoeningen	Opvliegers, lage bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Kortademigheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken, misselijkheid, branderig gevoel in de mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, jeuk, erythemateuze huiduitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gevoel van warmte
Onderzoeken	Verhoging van het aantal witte bloedcellen

Sommige reacties traden pas enkele uren na toediening van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine op. Er zijn enkele geïsoleerde gevallen van ernstige bijwerkingen gemeld waaronder anafylactische reactie (minder dan 1 op 100.000) en heftige allergische reactie (één melding).

Omdat de toegediende hoeveelheid van de stof zeer laag is, wordt het belangrijkste risico veroorzaakt door de straling. Blootstelling aan ioniserende straling hangt samen met kankerinductie en een kans op ontwikkeling van erfelijke defecten.

Omdat de effectieve dosis 7,3 mSv is na toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 1200 MBq zijn deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid te verwachten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Als een overdosis radioactiviteit met technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine wordt toegediend, moet worden aangeraden vaak te urineren en te defeceren om de door de patiënt geabsorbeerde stralingsdosis zo klein mogelijk te maken. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die werd toegediend te schatten.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: diagnostische radiofarmaceutica, cardiovasculair systeem, technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine, ATC Code: V09GA02.

Bij de aanbevolen dosering worden geen farmacologische effecten verwacht na een intraveneuze toediening van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine. Dierproeven hebben aangetoond dat myocardiale opname van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine lineair verband houdt met de stroming van het bloed in de kransslagader, zodat de werkzaamheid van het complex als een middel voor de beeldvorming van myocardiale perfusie wordt bevestigd.

Geground op klinische ervaring met ECG-getriggerde myocardperfusiescintigrafie wordt geconcludeerd dat deze methode kan worden toegepast bij monitoren van veranderingen (of stabiliteit) van de linkerhartkamerfunctie over een tijdsperiode. Betrouwbaarheid wordt van dergelijke seriematige evaluaties verwacht zoals bij andere veel gebruikte meettechnieken (bijvoorbeeld ECG-getriggerde blood-pool-scintigrafie).

Een beperkt aantal gegevens in dieren vertonen opname van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine door borsttumorcellen.

Klinische werkzaamheid

De diagnostische waarde van (^{99m}Tc -) tetrofosmine is in diverse studies onderzocht.

Myocardiale perfusiescintigrafie: In een multicenterstudie onder 252 patiënten met verdenking op kransslagaderaandoeningen, ondergingen patiënten beeldvorming bij inspanning en rust met Tc-99m-tetrofosmine waarbij twee aparte injecties werden gebruikt van de radiotracer 4 uur na elkaar op dezelfde dag en werden er planaire opnames gemaakt. Coronaire angiografie werd gebruikt als referentiestandaard. Tc-99m-tetrofosmine toonde een gevoeligheid van 77%, specificiteit van 58%, positieve voorspelde waarde van 89% en negatieve voorspelde waarde van 37%.

Scintimammografie:

In een prospectieve studie met 137 patiënten die zich presenterden met verdachte laesies in mammografie en/of hoge-resolutie echografie, was gevoeligheid van of Tc-99m-tetrofosmine scintimammografie 90%, specificiteit 80%, positieve voorspelde waarde 71% en negatieve voorspelde waarde 93% voor planaire beeldvorming en respectievelijk 93%, 76%, 68% en 95% voor SPECT.

Pediatrische patiënten

Er zijn slechts enkele rapporten beschikbaar over het gebruik van Tc-99m bij kinderen, meestal bij cardiale geboortedefecten en de ziekte van Kawasaki. Proyo et al. presenteerde een casusstudie van een 14-jarig jongetje bij wie stress myocardiale bridging detecteerbaar was in coronaire angiografie wat werd bevestigd door myocardiale perfusiebeeldvorming met 430 MBq (^{99m}Tc)-Tetrofosmine in rust en tijdens fysieke inspanning. De auteurs concluderen dat myocardiale bridging een zeldzame en belangrijke differentiaaldiagnose is voor angina pectoris-achtige pijn in de jeugd zonder hypertrofische cardiomyopathie. Ekman-Joelsson et al. rapporteerde resultaten van myocardiale perfusiescintigrafie die verricht werd met Tc-99m-tetrofosmine 4 tot 15 jaar na operatie in 12 patiënten met pulmonale atresie, waarbij perfusiedefecten werden gezien bij 9 van de 12 kinderen. Mostafa et al. bevestigde dat Tc-99m-tetrofosmine een nauwkeurige niet-invasieve diagnostische techniek is voor detectie van myocardiale perfusiedefecten bij patiënten met de ziekte van Kawasaki, en pre- en post coronaire bypass. Kashyap et al. evalueerde de haalbaarheid en resultaten van myocardiale perfusiescintigrafie bij inspanning met Tc-99m-tetrofosmine of thallium-201 bij 84 kinderen met de ziekte van Kawasaki. De auteurs vonden reversibele perfusiedefecten bij 12 patiënten en concludeerden dat reversibele perfusiedefecten gezien worden bij asymptomatische patiënten met de ziekte van Kawasaki. Lim et al. onderzochten de veiligheid en toepasbaarheid van myocardperfusie inspanningstest met Tc-99m-tetrofosmine bij 11 kinderen met een voorgeschiedenis van de ziekte van Kawasaki. Er werden geen bijwerkingen gezien die verband hielden met radio-isotope injectie. Tien op de 11 patiënten hadden normale tests. De enige proefpersoon met een afwijkende scan toonde minimaal (2%) vast defect in de linkerventrikelwand. De auteurs concluderen inspanningsmyocardperfusiestress een veilige en

zinnvolle methode is voor de beoordeling van myocardperfusie in coöperatieve kinderen met een voorgeschiedenis van de ziekte van Kawasaki en een zinnvolle aanvulling op conventionele methoden voor coronaire risicostratificatie in dergelijke patiënten. Fu et al. toonde een slechte overeenkomst tussen 2D-Echo en Tc-99m-tetrofosmine bij 28 kinderen alsmede tussen dipyridamole stress Tc-99m-tetrofosmine SPECT en coronaire angiografie bij 29 kinderen met de ziekte van Kawasaki.

Concluderend wordt Tc-99m-tetrofosmine gebruikt bij geselecteerde indicaties bij kinderen en levert aanvullende informatie die complementair is aan andere diagnostische methoden. Het potentiële voordeel van Tc-99m-tetrofosminebeeldvorming bij kinderen dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen het risico van stralingsblootstelling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Orgaan-opname

De opname in het myocard verloopt snel, waarbij tussen 15 minuten en 4 uur na toediening een maximum van ongeveer 1,2% van de geïnjecteerde dosis wordt bereikt met voldoende retentie om beeldvorming van het myocard door middel van planaire of SPECT technieken te doen plaatsvinden.

Eliminatie

Technetium- (^{99m}Tc -)tetrofosmine wordt na een intraveneuze injectie snel uit het bloed verwijderd; 10 minuten na de injectie bevat het bloed minder dan 5% van de toegediende activiteit. Klaring van de activiteit uit achtergrondweefsel van de longen en lever gaat snel na inspanning, met een verhoogde afscheiding in de skeletspieren. Gemiddeld 66% van de ingespoten activiteit wordt binnen 48 uur na injectie uitgescheiden, waarvan gemiddeld 40% in de urine en 26% in de feces.

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

Studies met betrekking tot acute toxiciteit, waarbij technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine werd gebruikt in doses die ongeveer 1.050 keer zo groot waren als de maximale enkelvoudige dosis bij mensen, veroorzaakten geen sterfte en vertoonden geen duidelijke aanwijzingen van toxiciteit in ratten en konijnen. In studies met herhaalde doses, werd enige toxiciteit waargenomen bij konijnen, maar slechts bij cumulatieve doses die 10.000 keer groter waren dan de maximale enkelvoudige dosis bij mensen. Ratten die deze doses ontvingen, vertoonden geen significante toxiciteit. Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd.

Tetrofosmine vertoont *in vitro* of *in vivo* geen mutageen potentieel in mutageniciteitsstudies. Er zijn geen studies uitgevoerd om het carcinogeen potentieel vast te stellen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon 1:

Tinchloridedihydraat
Dinatriumsulfosalicylaatrihydraat
Natriumgluconaat
Mannitol

Injectieflacon 2:

Natriumwaterstofcarbonaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit middel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, behalve die genoemd worden in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het verpakte product bedraagt 12 maanden.

Na radiolabelling 12 uur, wanneer bewaard beneden 25 °C.

Er is aangetoond dat de radiochemische in-use stabiliteit na radiolabelling een werkdag bedraagt. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van radiolabelling en verdunning het risico op microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use opslagtijden en omstandigheden de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde middel, zie rubriek 6.3.

Opslag van radiofarmaca dient in overeenstemming te zijn met de nationale regelgeving voor radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons (Type I, Ph. Eur.) van 10 ml nominale capaciteit, afgesloten met een synthetisch rubberen stop en aluminium flip-off verzegeling.

Tetrofosmine ROTOP wordt als kit geleverd bestaande uit twee injectieflacons die niet apart gebruikt kunnen worden.

Verpakkingsgrootte: 2 kits (Injectieflacon 1 en Injectieflacon 2)

5 kits (Injectieflacon 1 en Injectieflacon 2)

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies

Het gereconstitueerde product is een heldere, kleurloze oplossing.

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegd personeel in daarvoor ingerichte klinische omstandigheden. Ontvangst, opslag, gebruik, vervoer en afvoer moeten voldoen aan de reglementen en/of van toepassing zijnde vergunningen van plaatselijke daarvoor bevoegde officiële instanties.

Radiofarmaca dienen zodanig te worden bereid dat voldaan wordt aan veiligheidseisen ten aanzien van zowel straling als aan farmaceutische kwaliteitseisen. Passende aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

De inhoud van de injectieflacons is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van technetium- (^{99m}Tc-) tetrofosmine-injectie en dient niet direct te worden toegediend aan de patiënt zonder eerst de bereidingsprocedure te volgen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon is aangetast mag het niet worden gebruikt.

Toediening van het product dient op een manier plaats te vinden dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en de blootstelling aan straling voor de behandelaar zo laag mogelijk gehouden worden. Adequate afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit vóór reconstitutie is niet radioactief. Nadat echter natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) (Ph. Eur.) toegevoegd is, moet het uiteindelijke preparaat afdoende afgeschermd blijven.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Derhalve moeten voorzorgen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal dienen te worden afgevoerd conform de geldende richtlijnen van de bevoegde plaatselijke autoriteiten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Duitsland
Tel: +49 351 26 31 02 10
Fax: +49 351 26 31 03 13
e-mail: service@rotop-pharmaka.de

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119806

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2018
Datum van laatste verlenging: 22 februari 2023

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 14 juli 2022

11 DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met behulp van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -) generator en vervalft onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een

halfwaardetijd van 6,02 uur tot technetium (^{99}Tc), wat door zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als vrijwel stabiel kan worden beschouwd.

De geschatte hoeveelheid geabsorbeerde stralingsdosis bij een gemiddelde volwassen patiënt (70 kg) afkomstig van intraveneuze technetium- ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -) tetrofosmine-injecties volgens ICRP 128 en Andersson et al. 2014 worden in onderstaande tabellen getoond. Voor de berekening van de effectieve doses voor volwassenen gebruikte Andersson et al. respectievelijk rekenvoxelfantomen en weegfactoren uit ICRP publicaties 110 en 103.

Patiënt in rust	Geabsorbeerde stralingsdosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)				
Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Blaas	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Beenderoppervlak	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Hersenen	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Borst	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Galblaaswand	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Inhoud maagdarmsstelsel					
Maagwand	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Dunnedarmwand	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Dikkedarmwand	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Bovenste deel dikkedarmwand	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Onderste deel dikkedarmwand	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Hartwand	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Nieren	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Lever	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Longen	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Spieren	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Slokdarm	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Eierstokken	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Alveesklier	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Rode beenmerg	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Huid	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Milt	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Testes	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Thymus	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Schildklier	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Urineblaaswand	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Baarmoeder	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Overige organen	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Inspanning	Geabsorbeerde dosis per unit toegediende activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Orgaan					
Bijnieren	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Blaas	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Beenderoppervlak	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Hersenen	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Borst	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Galblaaswand	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Inhoud maagdarmsstelsel					
Maagwand	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Dunnedarmwand	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Dikkedarmwand	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Bovenste deel dikkedarmwand	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Onderste deel dikkedarmwand	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Hartwand	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Nieren	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Lever	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Longen	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Spiere	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Slokdarm	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Eierstokken	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Alvelesklier	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Rode beenmerg	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Huid	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Milt	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Testes	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Thymus	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Schildklier	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Urineblaaswand	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Baarmoeder	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Overige organen	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Cardiale beeldvorming: Technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine wordt toegediend als twee intraveneuze injecties, ofwel eerst in rust en daarna bij inspanning of eerst bij inspanning en als tweede in rust. De aanbevolen activiteitsmarge voor de eerste dosis is 250-400 MBq. De aanbevolen activiteitsmarge voor de tweede dosis die ten minste 1 uur later wordt gegeven, is 600-800 MBq.

De effectieve dosis na toediening van de maximale dosis 800 MBq in rust is 5,0 mSv (per 70 kg volwassen patiënt) en 4,6 mSv bij inspanning.

Indien de maximale aanbevolen activiteit van 1200 MBq is toegepast binnen 1 uur, dient rekening gehouden te worden met een effectieve dosis van 7,3 mSv.

Beeldvorming borst: De effectieve dosis na toediening van de maximale dosis 750 MBq is 4,7 mSv (per 70 kg volwassen patiënt).

12 INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Optrekkingen moeten worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd. De oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met behulp van een enkele-dosis-injectiespuit uitgerust met geschikte afscherming en een steriele wegwerp naald of met behulp van een erkend geautomatiseerd applicatie-systeem.

Als de integriteit van deze injectieflacon is aangetast mag het middel niet worden gebruikt.

Methode voor het bereiden van technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine-injectie:

Tetrofosmine ROTOP is een kit met twee injectieflacons.

Injectieflacon 1 bevat een poeder voor intraveneus gebruik na reconstitutie met 0,5 ml uit Injectieflacon 2 en vervolgens radiolabelling met natriumpertechneetaatoplossing. Verwar de volgorde van Injectieflacon 2 en de natriumpertechneetaatoplossing niet omdat dit zal leiden tot verminderde labeling-efficiëntie.

Gebruik aseptische technieken gedurende de hele bereiding.

- Plaats Injectieflacon 1 in een geschikt afschermend omhulsel en desinfecteer het rubber septum van Injectieflacon 1 en Injectieflacon 2 met een geschikt alcoholdoekje.
- Gebruik een spuit om 0,5 ml oplossing van Injectieflacon 2 naar Injectieflacon 1 over te brengen. Trek 0,5 ml stikstof op uit Injectieflacon 1 voordat u de naald verwijderd. Schud de flacon rustig om de inhoud op te lossen.
- Steek een naald (de beluchtingsnaald met geschikte steriele filter) door het rubberen septum van Injectieflacon 1.
- Spuit natriumpertechneetaatoplossing met een injectiespuit in Flacon 1. Voordat de injectiespuit uit de flacon wordt verwijderd, dient 5 ml van het zich boven de oplossing bevindende gas te worden weggezogen. Verwijder de beluchtingsnaald. Schud de flacon om er voor te zorgen dat het poeder geheel is opgelost (ook omkeren).
- Na 15 minuten reactietijd bepaalt u de totale radioactiviteit en berekent u het volume dat moet worden geïnjecteerd.
- Indien noodzakelijk verdunnen met een steriele isotone zoutoplossing tot een uiteindelijk volume van 10 ml. Opnieuw goed schudden voor een goed mengen. Het geradiolabelde preparaat kan verder verdund worden buiten de oorspronkelijke flacon tot een verhouding van 1:10.

Opmerking:

Het volume van de pertechneetaatoplossing dient in de marge van 3,5-5,5 ml te liggen.

De concentratie van de pertechneetaatoplossing dient lager te zijn dan 2,2 GBq/ml.

Sla de beluchtingsstap niet over omdat dit de radiochemische zuiverheid kan compromitteren.

Niet gebruiken als de radiochemische zuiverheid van de kit minder dan 90% bedraagt.

De radiochemische zuiverheid stijgt binnen de eerste uren na radiolabelling en benadert de 99% meestal na 6 uur.

Sla het geradiolabelde preparaat op beneden 25 °C en gebruik het binnen 12 uur na bereiding. Voer al het ongebruikte materiaal en de container af via de geautoriseerde route.

Eigenschappen van het product na radiolabelling:

Uiterlijk: Heldere tot licht opaliserende, kleurloze, waterige oplossing

pH: 7,5-9,0

Kwaliteitscontrole

De radiochemische zuiverheid dient te worden gecontroleerd door middel van een van de volgende procedures:

1. TLC

Chromatografisch systeem:

- (1) Glass Microfiber chromatografiepapier geïmpregneerd met kiezelzuur (ITLC-SA) TLC-strook (2 cm x 20 cm) - niet activeren door verhitting
- (2) Oplopend chromatografisch reservoir en deksel
- (3) 65:35% v/v aceton:dichloormethaan mengsel (dagelijks vers bereid)
- (4) 1 ml injectiespuit met 22-25 G naald
- (5) Geschikt telapparaat

Methode:

- (1) Schenk het 65:35% v/v aceton:dichloormethaan-mengsel in het chromatografisch reservoir tot een diepte van ongeveer 1 cm en dek het reservoir af zodat de damp van het oplosmiddel in evenwicht wordt gebracht.
- (2) Markeer een Glass Microfiber chromatografiepapier geïmpregneerd met kiezelzuur (ITLC-SA) TLC-strook met een potloodstreep op 3 cm afstand vanaf de bodem en op 15 cm afstand van de potloodstreep met een markeerpen met inkt. De potloodlijn geeft het beginpunt aan waar het monster aangebracht dient te worden en de beweging van de kleur van de inktstreep geeft de positie aan van het front van het oplosmiddel wanneer bovenwaartse elutie dient te worden stop gezet.
- (3) Snijposities op 3,75 cm en 12 cm boven het startpunt (respectievelijk 0,25 en 0,8 Rf) dienen ook met potlood gemarkeerd te worden.
- (4) Breng op het startpunt van de strook een 10 µl monster van de bereide injectie aan met behulp van een 1 ml injectiespuit met naald. Zorg ervoor dat het opgebrachte monster niet in contact komt met de potloodmarkering. Zorg ervoor dat de plek niet opdroogt. Plaats de strook onmiddellijk in het chromatografisch reservoir en plaats het deksel weer terug. Zorg ervoor dat de strook niet aan de wanden van het reservoir kleeft.

Opmerking: Een 10 µl monster geeft een plek met een doorsnee van ongeveer 10 mm. Andere monsterhoeveelheden hebben onbetrouwbare waarden van radiochemische zuiverheid laten zien.

- (5) Als het oplosmiddel de inktstreep bereikt neem de strook uit het reservoir en laat hem drogen.
- (6) Snijd de strook in 3 stukken op de aangegeven snijposities en meet de activiteit op elk stukje met behulp van een geschikt telapparaat. Probeer voor elk stuk een gelijke telgeometrie aan te houden en houdt het verlies aan dode tijd van de apparatuur zo klein mogelijk.
- (7) Bereken de radiochemische zuiverheid van:

$$\text{Technetium-} (^{99m}\text{Tc}) \text{ tetrofosmine } [\%] = \frac{\text{Activiteit van middenstuk}}{\text{Totale activiteit van de 3 stukken}} \times 100$$

Opmerking: Vrij technetium- (^{99m}Tc -) pertechnetaat loopt naar het bovenstuk van de strip. Technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine loopt naar het middenstuk van de strip. Gereduceerd gehydrolyseerd technetium (^{99m}Tc) en mogelijke hydrofiele onzuiverheden van de complexe verbinding blijven op het startpunt in het onderste deel van de strook.

Niet gebruiken als de radiochemische zuiverheid van de kit minder dan 90% bedraagt.

2. Vereenvoudigde chromatografische procedure voor snelle kwaliteitscontrole

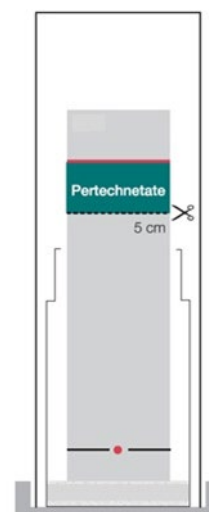
a) Assay van technetium- (^{99m}Tc -) pertechnetaat en andere hydrofiele onzuiverheden (onzuiverheid A)

Chromatografisch systeem:

TLC plaat:	ITLC-SA
Oplosmiddel:	water
Monster:	1-2 μl
Loopafstand:	6-8 cm
Detector:	een geschikte detector

Detectie door radioactiviteitstellers zonder speciale resolutie:

Verwijder na ontwikkeling de strip uit de chromatografiekamer, aan de lucht drogen en op de voorgeschreven positie knippen. Meet de radioactiviteit van beide delen apart. Deel de activiteit van het bovenste deel door de totale activiteit.



Detectie door middel van radioscanner:

Verwijder na ontwikkeling de strip uit de chromatografiekamer, aan de lucht drogen en de activiteitsverdeling meten en dit in een chromatogram weergeven. Bereken de percentages van de enkelvoudige pieken.

$$\text{Onzuiverheid A [\%]} = \frac{\text{Activiteit bovenste deel}}{\text{Activiteit beide delen}} \times 100$$

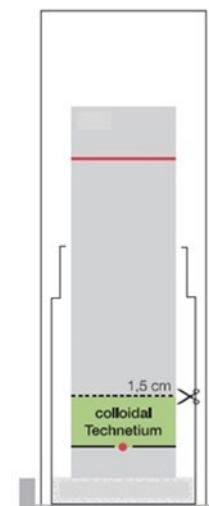
b) Assay van technetium (^{99m}Tc) in colloïdale vorm (onzuiverheid B)

Chromatografisch systeem:

TLC plaat:	ITLC-SA
Oplosmiddel:	water/acetonitriël/ijsazijnzuur 1:1:2
Monster:	1-2 μl
Loopafstand:	6-8 cm
Detector:	een geschikte detector

Detectie door radioactiviteitstellers zonder speciale resolutie:

Na ontwikkeling de strips verwijderen van de chromatografiekamer, in lucht drogen en snijden op de gemarkeerde positie. Radioactiviteit van beide delen apart meten. Relatieve activiteit van het onderdeel met het startpunt tot totale activiteit.



Detectie door middel van radioscanner:

Na ontwikkeling de strip verwijderen van de chromatografische kamer, aan de lucht drogen, de strip bevestigen op support van de scanner. Meet de activiteitsverdeling en geef ze weer in een chromatogram. Bereken de percentages van de enkele pieken door piekintegratie.

$$\text{Onzuiverheid B [\%]} = \frac{\text{Activiteit onderste deel}}{\text{Activiteit beide delen}} \times 100$$

c) Bereken de radiochemische zuiverheid uit:

Technetium- (^{99m}Tc -) tetrofosmine [\%] = 100 % - (onzuiverheid A [\%] + onzuiverheid B [\%])