

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NanoSPECT 0,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 0,5 mg nanocolloïdaal humaan albumine.

Ten minste 95 % van de colloïdale deeltjes humaan albumine heeft een diameter ≤ 80 nm. NanoSPECT wordt bereid uit humaan serumalbumine afkomstig uit menselijk donorbloed dat volgens de EEG-verordeningen is onderzocht.

Het radionuclide maakt geen deel uit van deze kit.

Hulpstof met bekend effect

De gereconstitueerde injectie bevat 0,24 mg/ml natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Poeder (voor oplossing voor injectie)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

NanoSPECT is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en bij pediatrische patiënten.

Na radiolabeling met *een oplossing van natriumpertechneetaat* (^{99m}Tc) is de verkregen suspensie van nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine geïndiceerd voor:

Intraveneuze toediening

- Het maken van beenmergscans (het product is niet geschikt voor het onderzoeken van de hematopoëtische activiteit van het beenmerg).
- Scannen op ontstekingshaarden in andere gebieden dan het abdomen.

Subcutane toediening

- Lymfoscintigrafie om de integriteit van het lymfestelsel aan te tonen en om te differentiëren tussen veneuze en lymfatische obstructie.
- Preoperatief beeldvormend onderzoek en intraoperatieve detectie van schildwachtklieren bij melanoom, borstcarcinoom, prostaatcarcinoom, peniscarcinoom, plaveiselcelcarcinoom van de mondholte en vulvacarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel mag uitsluitend worden toegediend door opgeleide beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met technische deskundigheid wat betreft het uitvoeren en interpreteren van procedures voor het in beeld brengen van schildwachtklieren.

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

De aanbevolen activiteiten zijn als volgt:

- Beenmergscans: 185 - 500 MBq als één enkele intraveneuze injectie.
- Beeldvorming van ontstekingshaarden: 370 - 500 MBq als één enkele intraveneuze injectie.
- Lymfoscintigrafie: De aanbevolen activiteit door middel van één of meerdere subcutane injecties (interstitieel) is 20 - 110 MBq per injectieplaats.

Detectie van schildwachtklieren

- De dosis is afhankelijk van het tijdsinterval tussen de injectie en de beeldacquisitie of de chirurgische ingreep.
- Melanoom: 10 - 120 MBq verdeeld over meerdere intradermale peritumorale injecties.
- Borstcarcinoom: 5 - 200 MBq in meerdere doses van elk 5 - 20 MBq, toe te dienen door middel van intradermale of subdermale of periareolaire injecties (oppervlakkige tumoren) en door middel van intratumorale of peritumorale injecties (diepe tumoren).
- Prostaatacarcinoom: 65 - 400 MBq (mediaan: 250 MBq) in één tot vier doses, bij voorkeur in de prostaat te injecteren onder echogeleiding.
- Peniscarcinoom: 40 - 130 MBq in meerdere dosis van elk 20 MBq, intradermaal toe te dienen rondom de tumor.
- Plaveiselcelcarcinoom van de mondholte: 15 - 120 MBq, toe te dienen door middel van één of meerdere peritumorale injecties.
- Vulvacarcinoom: 60 - 120 MBq, toe te dienen door middel van peritumorale injectie.

Nier-/leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Het wordt aanbevolen de toe te dienen activiteiten aan kinderen en adolescenten te berekenen aan de hand van de aanbevolen bandbreedte voor volwassenen, aangepast aan het lichaamsgewicht. De Paediatric Task Group van de European Association of Nuclear Medicine (EANM 1990) raadt aan de toe te dienen activiteit te berekenen aan de hand van het lichaamsgewicht volgens de onderstaande tabel:

Lichaamsgewicht (kg)	Fractie van dosis voor volwassenen	Lichaamsgewicht (kg)	Fractie van dosis voor volwassenen
3	0,1	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 - 54	0,90
24	0,53	56 - 58	0,92
26	0,56	60 - 62	0,96
28	0,58	64 - 66	0,98
30	0,62	68	0,99

Bij zeer jonge kinderen (tot 1 jaar) is een minimumdosis van 20 MBq nodig (beenmergscans) om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Voor gebruik bij kinderen is het mogelijk het product vóór toediening te verdunnen, zie rubriek 12.

Wijze van toediening

Voor gebruik voor meerdere doses.

Intraveneuze toediening:

- Beenmergscans: één intraveneuze injectie.
- Scannen op ontstekingshaarden: één intraveneuze injectie.

Subcutane toediening:

- Lymfoscintigrafie: Het product wordt toegediend door middel van één of meerdere subcutane injecties, afhankelijk van de te onderzoeken anatomische gebieden en het tijdsinterval tussen de injectie en de beeldvorming. Het geïnjecteerde volume mag niet hoger zijn dan 0,2 - 0,3 ml. Per injectieplaats mag niet meer dan 0,5 ml worden toegediend.

Vóór toediening van de subcutane injectie moet door middel van aspiratie worden gecontroleerd of er niet per ongeluk een bloedvat is aangeprikt.

- Detectie van schildwachtcellen:
 - Melanoom: de activiteit wordt toegediend in vier doses rondom de tumor/het litteken, door de injectie van volumes van 0,1 - 0,2 ml.
 - Borstcarcinoom: één injectie in een klein volume (0,2 ml) wordt aanbevolen. Onder bepaalde omstandigheden/voorwaarden kunnen meerdere injecties worden gebruikt. Bij oppervlakkige injecties kunnen grote volumes injectaat de normale lymfestrøm verstoren; daarom wordt aangeraden volumes te gebruiken van 0,05 - 0,5 ml. Bij peritumorale injecties kunnen grotere volumes worden gebruikt (bijv. 0,5 - 1,0 ml).
 - Prostaatcarcinoom: de activiteit wordt onder echogeleiding via het rectum toegediend in de prostaatkwabben (0,3 ml per prostaatkwab).

- Peniscarcinoom: de dosis moet, dertig minuten na lokale anesthesie met verdovende spray, worden toegediend door middel van intradermale injectie in drie of vier depots van 0,1 ml rondom de tumor van 0,3 - 0,4 ml. Bij grote tumoren die niet beperkt is tot de glans kan het product worden toegediend in het preputium.
- Plaveiselcelcarcinoom van de mondholte: de activiteit wordt toegediend in twee tot vier doses rondom de tumor/het litteken, in een totaalvolume van 0,1 - 1,0 ml.
- Vulvacarcinoom: de activiteit wordt toegediend in vier peritumorale doses, in een totaalvolume van 0,2 ml.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel moet vóór toediening aan de patiënt worden gereconstitueerd. Voor instructies over extempore-bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor patiëntvoorbereiding, zie rubriek 4.4.

Dit middel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Beeldacquisitie

Intraveneuze toediening:

- Beenmergscans: Beelden kunnen 45 - 60 minuten na toediening worden verkregen.
- Scannen op ontstekingshaarden: Dynamische beeldvorming wordt onmiddellijk verricht. Statische beeldvorming bestaat uit een vroege fase, 15 minuten na injectie, en een uitwasfase, 30 - 60 minuten na injectie.

Subcutane toediening:

- Lymfoscintigrafie: Bij beeldvormend onderzoek van de onderste ledematen worden dynamische beelden onmiddellijk na injectie genomen en statische beelden 30 - 60 minuten later.
Bij scannen van parasternale lymfeklieren kan het nodig zijn meerdere keren te injecteren en aanvullende beelden op te nemen.
- Detectie van schildwachtklieren:
 - Melanoom: Lymfoscintigrafische beelden worden opgenomen vanaf de injectie en daarna regelmatig tot de schildwachtklier in beeld is gebracht.
 - Borstcarcinoom: Scintigrafische beelden van de borst en het axillaire gebied kunnen worden opgenomen door middel van vroege (15 - 30 minuten na injectie) en late detectie (3 - 18 uur).
 - Prostaatcarcinoom: de tracer wordt de dag vóór de operatie geïnjecteerd. De patiënt heeft daarvoor profylactisch een breedspectrumantibioticum gekregen (zoals bij iedere prostaatbiopsie). De scintigrafische beeldvorming wordt verricht zodra de patiënt zijn blaas heeft geledigd.
 - Peniscarcinoom: dynamische beeldvorming kan onmiddellijk na injectie worden verricht en kan worden gevolgd door statische beeldvorming 30 minuten, 90 minuten en 2 uur na injectie met behulp van een gammacamera uitgerust met twee koppen.
 - Plaveiselcelcarcinoom van de mondholte: dynamische beelden kunnen worden verkregen 20 tot 30 minuten vanaf het moment van injectie. Het

wordt aanbevolen twee of drie gelijktijdige statische beelden te verkrijgen van één of beide zijden in anterieure en laterale projectie. Statische beelden kunnen nogmaals worden genomen na 2 uur, 4 - 6 uur, of vlak voor chirurgie. Beeldvorming met SPECT kan de opsporing van schildwachtklieren verbeteren, met name dichtbij de injectieplaats. Herhaling van injectie en beeldvorming kan worden overwogen; het verdient echter de voorkeur om over te gaan tot halsdissectie om te voorkomen dat een fout-negatief resultaat bij een schildwachtklier wordt verkregen.

- Vulvacarcinoom: beelden dienen te worden verkregen vanaf de injectie en daarna om de 30 minuten tot de schildwachtklier(en) in beeld is (zijn) gebracht. De injectie en de beeldvorming kunnen worden verricht op de dag vóór de chirurgie of op dezelfde dag als de chirurgie. Planaire anterieure en laterale beeldvorming gedurende 3 - 5 minuten, gevolgd door SPECT/CT-opnamen, wordt aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het gelabelde radiofarmacon.

Het gebruik van colloïdale deeltjes nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine is met name gecontra-indiceerd bij personen die in het verleden overgevoeligheid voor producten met humaan albumine hebben vertoond.

Bij patiënten met een volledige lymfatische obstructie is lymfeklierscintigrafie niet aan te raden vanwege de kans op stralingsnecrose op de injectieplaats.

Tijdens zwangerschap geldt een strikte contra-indicatie voor lymfoscintigrafie en detectie van schildwachtklieren in het bekken, vanwege de ophoping in lymfeklieren in het bekken.

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 anafylactische/anafylactoïde reacties die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn. Bij het optreden van overgevoeligheds- of anafylactische reacties dient toediening van het geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en zo nodig een intraveneuze behandeling ingesteld te worden. Om in spoedgevallen onmiddellijk hulp te kunnen bieden, moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur, zoals een endotracheale tube en een beademingsapparaat, direct voorhanden zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan straling vanuit een oogpunt van het te verwachten voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegediende radioactiviteit moet in alle gevallen zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om nog de benodigde diagnostische informatie te verkrijgen.

Nier-/leverinsufficiëntie

Bij deze patiënten moeten de voordelen en risico's zorgvuldig worden afgewogen omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Pediatische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatische patiënten. Bij deze patiënten moeten de voordelen en risico's zorgvuldig worden afgewogen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

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

Na de procedure

Gedurende de eerste 24 uur na de injectie dient nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen beperkt te worden.

Specifieke waarschuwingen

Het wordt sterk aangeraden elke keer dat NanoSPECT aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het middel te noteren, om bij te houden welke partij van het product de patiënt heeft gekregen.

Tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen die voortvloeien uit het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, behoren de selectie van donoren, het testen van individuele bloeddonaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en het implementeren van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Toch kan bij de toediening van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma, de mogelijkheid dat infectieuze agentia worden overgedragen niet geheel worden uitgesloten.

Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen meldingen van virusoverdracht met albumine dat door middel van vaste processen is vervaardigd conform de specificaties van de Europese Farmacopee.

Bij patiënten met een volledige lymfatische obstructie wordt lymfeklierscintigrafie ontraden vanwege mogelijk stralingsgevaar op de injectieplaatsen. Subcutane injecties moeten plaatsvinden zonder druk op los bindweefsel.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassenen of kinderen.

Bij lymfangiografie gebruikte jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen zorgen voor verstoring van lymfoscintigrafie met nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer het noodzakelijk is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk dat wordt vastgesteld of zij zwanger is. Van iedere

vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over de mogelijke zwangerschap (als de vrouw over tijd is, de cyclus zeer onregelmatig, enz.) dienen aan de patiënt alternatieve technieken te worden aangeboden die niet gebruikmaken van ioniserende straling (voor zover deze bestaan).

Zwangerschap

Bij procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen wordt ook de foetus blootgesteld aan straling. Daarom dienen er tijdens de zwangerschap enkel essentiële onderzoeken te worden uitgevoerd, waarbij het te verwachten voordeel veel groter is dan het risico voor moeder en foetus.

Tijdens zwangerschap geldt een strikte contra-indicatie voor lymfoscintigrafie van het bekken, vanwege de ophoping in lymfeklieren in het bekken (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Alvorens radiofarmaca 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 wat het meest geschikte radiofarmacon is, gelet op het feit dat er radioactiviteit terechtkomt in de moedermelk.

Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding 24 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden weggegooid.

Gedurende de eerste 24 uur na de injectie dient nauw contact met zuigelingen beperkt te worden.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

NanoSPECT heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de volgende tabel is aangegeven hoe de frequenties in deze rubriek worden aangeduid:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie niet bekend: allergische reactie op eiwit (overgevoeligheid), en overgevoeligheidsreacties (met inbegrip van zeer zeldzame levensbedreigende anafylaxie).

Zeer zelden: lokale reacties, huiduitslag, jeuk, vertigo, hypotensie

Overige aandoeningen

Blootstelling aan ioniserende straling gaat gepaard met de inductie van kanker en een kans op ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 2,3 mSv is na

toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 500 MBq, is naar verwachting de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden laag.

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.

Zie rubriek 4.4 voor veiligheidsinformatie betreffende overdraagbare agentia.

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een radioactieve overdosis met nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine is er geen praktische maatregel die kan worden aangeraden om blootstelling van weefsel in bevredigende mate te verminderen, aangezien het label slecht wordt uitgescheiden in urine en ontlasting.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Technetium (^{99m}Tc)-nanocolloïd, ATC-code: V09DB01

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die gebruikt worden voor diagnostisch onderzoek lijkt nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine geen farmacodynamische activiteit te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie wordt ^{99m}Tc -nanocolloïd snel geklaard uit plasma en meer dan 95 % wordt binnen 15 minuten opgenomen door de reticulo-endothelcellen in de lever, de milt en het beenmerg. Ongeveer 15 - 20 % hoopt zich op in het beenmerg, de rest wordt verdeeld over de lever (70 %) en de milt (10 %), de concentratie in deze gebieden blijft gedurende 0,5 tot 2 uur constant. Na subcutane toediening wordt ongeveer 30 – 40 % van de colloïdale deeltjes (minder dan 100 nm) ^{99m}Tc -gelabeld albumine gefilterd in de lymfecapillairen, die als voornaamste functie hebben het draineren van eiwitten uit de interstitiële vloeistof en deze terug te voeren naar het bloed. Van hieruit worden de deeltjes door de lymfevaten naar de lokale lymfeklieren en grote lymfevaten getransporteerd; uiteindelijk worden ze vastgehouden in de reticulaire cellen van de grootste lymfeklieren. Een fractie van de geïnjecteerde dosis wordt op de injectieplaats gefagocyteerd door de histiocyten. Een fractie van de geïnjecteerde dosis wordt in het bloed getransporteerd en accumuleert in het reticulo-endotheliale systeem (RES) van de lever, de milt en het beenmerg; minimale sporen worden uitgescheiden via de nieren.

Eliminatie

Een kleine fractie van de radioactiviteit van ^{99m}Tc passeert de nieren en wordt uitgescheiden in de urine. De proteolytische afbraak van het colloïd begint onmiddellijk na de opname hiervan door het RES en de afbraakproducten worden via de nieren uitgescheiden.

Halfwaardetijd

Na intraveneuze toediening wordt het nanocolloïd snel geklaard uit het plasma, met een effectieve halfwaardetijd van 2 minuten door weefseldistributie. Het nanocolloïd wordt langzaam afgebroken, met een biologische halfwaardetijd van ongeveer 32 uur.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten. Er is geen reden om te veronderstellen dat de farmacokinetiek bij kinderen anders is dan die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toxicologisch onderzoek bij muizen en ratten werden met één intraveneuze injectie van respectievelijk 800 en 950 mg geen gevallen van overlijden waargenomen en bij necropsie werden geen grote pathologische veranderingen waargenomen. Bij muizen en ratten werden geen lokale reacties waargenomen na subcutane injectie van 1 g nanocolloïdale deeltjes albumine/kg lichaamsgewicht met 0,9 % zoutoplossing voor injectie.

Deze doses komen overeen met de inhoud van 50 injectieflacons per kg lichaamsgewicht; dit is 3500 keer zo veel als de maximale dosis bij mensen.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen mutageniteitsstudies en geen langetermijnstudies naar de carcinogeniciteit uitgevoerd.

Studies naar de reproductietoxiciteit zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tin(II)chloride dihydraat
Glucose
Poloxameer 238
Dinatriumfosfaat dihydraat
Natriumfytaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

Kit vóór reconstitutie: 24 maanden vanaf de fabricagedatum.

Gereconstitueerd product: moet binnen 12 uur na labeling worden gebruikt

Na radiolabeling zijn er voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij

de methode van openen/radiolabeling/verduunning het risico van microbiologische besmetting uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na radiolabeling, zie rubriek 6.3.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml glazen injectieflacons met meerdere doses (type I, Ph. Eur.) afgesloten met een bromobutyl rubberen stop en een metalen flip-off dopje.

Verpakkingsgrootten: Elke kit bevat 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegd personeel in daarvoor ingerichte klinische inrichtingen. Ontvangst, opslag, gebruik, vervoer en afvoer moeten voldoen aan de voorschriften en/of van toepassing zijnde vergunningen van plaatselijke daartoe bevoegde officiële instanties. Radiofarmaca dienen zodanig te worden bereid dat voldaan wordt aan zowel de veiligheidseisen ten aanzien van straling als de farmaceutische kwaliteitseisen. Passende voorzorgsmaatregelen aangaande aseptisch werken moeten worden genomen.

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

Voor instructies over extempore-bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan 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 zodanig 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 extempore-bereiding is niet radioactief. Nadat echter natriumpertechneetaat (^{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 gemorste urine, braken of via andere biologische vloeistoffen.

Derhalve moeten voorzorgen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden
Duitsland
Tel.: +49 351 - 26 310 100
Fax: +49 351 - 26 310 303
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG 130145

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.3; 25 augustus 2023

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met behulp van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator en vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halveringstijd van 6,02 uur tot (^{99}Tc)-technetium, wat vanwege zijn lange halveringstijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als quasi-stabiel beschouwd mag worden.

Stralingsblootstelling

De geschatte stralingsdosis voor een aantal organen is gebaseerd op MIRD-referentiewaarden voor de mens en MIRD S-waarden en is berekend aan de hand van biologische gegevens over de opname in organen en de klaring uit het bloed.

Intraveneuze injectie

Hierna worden de stralingsdoses vermeld die geabsorbeerd worden door een patiënt met een gewicht van 70 kg, na intraveneuze injectie van colloïdale deeltjes ^{99m}Tc -humaan albumine.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Lever	78
Urineblaas (wand)	25
Milt	18
Beenmerg (rood)	14
Eierstokken	3,2
Testes	1,1
Gehele lichaam	5,1

De effectieve dosis als gevolg van een toegediende activiteit van 500 MBq bedraagt voor een volwassene van 70 kg ongeveer 2,5 mSv.

Bij een toegediende activiteit van 500 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor het kritieke orgaan (de lever) 39 mGy en bedraagt de typische stralingsdosis voor het doelorgaan (het rode beenmerg) 7,0 mGy.

Subcutane injectie

Lymfoscintigrafie

Hierna worden de stralingsdoses vermeld die geabsorbeerd worden door een patiënt met een gewicht van 70 kg, na subcutane injectie van colloïdale deeltjes ^{99m}Tc -humaan albumine.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)
Injectieplaats	12000
Lymfeklieren	590
Lever	16
Urineblaas (wand)	9,7
Milt	4,1
Beenmerg (rood)	5,7
Eierstokken	5,9
Testes	3,5
Gehele lichaam	4,6

De effectieve dosis als gevolg van de subcutane toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 110 MBq bedraagt voor een volwassene van 70 kg ongeveer 0,44 mSv. Bij een toegediende activiteit van 110 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor het doelorgaan (lymfeklieren) 65 mGy en bedraagt de typische stralingsdosis voor het kritieke orgaan (de injectieplaats) 1320 mGy.

Detectie van schildwachtklieren

In geval van subcutane toediening voor detectie van schildwachtklieren wordt aangenomen dat de dosis op de injectieplaats, die sterk kan verschillen afhankelijk van de locatie, het geïnjecteerde volume, het aantal injecties en de retentie, buiten beschouwing kan worden gelaten vanwege de relatief lage stralingsgevoeligheid van de huid en de kleine bijdrage die dit levert aan de totale effectieve dosis.

Bij het detecteren van schildwachtklieren bij borstcarcinoom wordt voor onderstaande gegevens (ICRP 106) aangenomen dat er geen lekkage is en dat de geabsorbeerde dosis van de overgebleven borst gelijk is aan de dosis van de longen.

Organen	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)			
	6 uur tot verwijdering		18 uur tot verwijdering	
	Volwassene	15-jarige	Volwassene	15-jarige
Bijnieren	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Blaaswand	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Botoppervlakken	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Hersenen	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Borst	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Wand van de galblaas	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Maagdarmkanaal				
Maag	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Dunne darm	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Colon	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033

Darmwand bovenste deel colon	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Darmwand onderste deel colon	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Hart	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Nieren	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Lever	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Long	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Spieren	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Slokdarm	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Eierstokken	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Alveesklier	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Rood beenmerg	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Huid	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Milt	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Thymus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Schildklier	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Baarmoeder	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Overige organen	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0012	0,0014	0,0020	0,0024

De effectieve dosis als gevolg van de subcutane toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 200 MBq bedraagt voor een volwassene van 70 kg met verwijdering van de injectieplaats 18 uur na de injectie ongeveer 0,4 mSv.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Optrekken moet altijd gebeuren onder aseptische omstandigheden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd. De oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met een injectiespuit voor een enkele dosis, voorzien van geschikte afscherming en een steriele naald voor eenmalig gebruik, of met behulp van een goedgekeurd systeem voor automatische toediening.

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

Bereidingsmethode

NanoSPECT bevat geen conserveermiddelen.

Aseptische bereiding en aandacht voor bescherming tegen straling zijn vereist.

De vorming van het nanocolloïdale technetium (^{99m}Tc)-albumine is afhankelijk van een voldoende hoeveelheid tin in gereduceerde toestand. Oxidatie kan de kwaliteit van de bereiding beïnvloeden. Er dient strikt te worden voorkomen dat er lucht bij de bereiding komt.

De specifieke activiteit van het gebruikte nanocolloïdale technetium (^{99m}Tc)-albumine dient zo hoog mogelijk te zijn, omdat slechts ongeveer 1 - 2 % van de activiteit na cutane toediening in lymfeklieren ophoopt. Daarom is het aan te raden een vers eluaat van een generator te gebruiken dat kort vóór de radiolabeling is geëluëerd. De labeling dient kort vóór toediening te worden gedaan, waarbij de hoogst mogelijke activiteit moet worden verkregen.

Voor gebruik bij kinderen kan het product maximaal 1:50 worden verdund met 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie.

Radiolabeling/bereiding van een suspensie voor injectie

1. Zet de injectieflacon in een geschikte loden afscherming. Ontsmet de dop met een geschikt alcoholdoekje of wattenprop gedrenkt in alcohol en laat hem drogen aan de lucht.
2. Voeg met een steriele spuit 185 - 5.550 MBq in 1 - 5 ml natriumpertechneaat (^{99m}Tc)-oplossing toe aan de injectieflacon met een steriele spuit.
3. Trek dan met dezelfde spuit hetzelfde volume stikstof op uit de flacon zodat de druk gelijk blijft. Gebruik geen ontluchtingsnaald.
4. Zwenk rustig om alles volledig te suspenderen (keer de flacon ook enkele keren om) en laat de reactie plaatsvinden gedurende 10 minuten bij kamertemperatuur.
5. Verdun het radiofarmacon zo nodig maximaal 1:50 met zoutoplossing (0,9 %).
6. Zwenk de suspensie voor injectie onmiddellijk vóór het optrekken van een dosis uit de flacon. Zwenk de spuit een aantal keer alvorens te injecteren.

Kenmerken van de gebruiksklare suspensie

Volume:	1 - 5 ml
Kleur:	helder, kleurloos
Deeltjes:	meer dan 95 % kleiner dan 80 nm
Radioactief gelabeld colloïd:	≥ 95 %
pH-waarde:	7 - 8

Test ter bepaling van de opbrengst van de labeling

De radiochemische zuiverheid van de gebruiksklare suspensie voor injectie kan gecontroleerd worden door middel van dunnelaagchromatografie.

Methode A

TLC-plaat:	Aluminiumstroken geïmpregneerd met silicagel (KG-60)
Oplosmiddel:	Aceton R
Staal:	2 - 5 μl
Begin:	1,5 cm vanaf de onderkant
Afstand loopvloeistof:	10 - 15 cm
Ontwikkeltijd:	15 - 20 minuten, onmiddellijk na aanbrengen van het staal
Detector:	Gebruik een geschikte detector

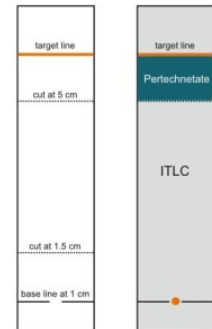
Na ontwikkeling de stroken verwijderen uit de chromatografiekamer, aan de lucht laten drogen en dubbelzijdig lamineren met zelfklevend folie.

De spreiding van de activiteit wordt gemeten en weergegeven in een chromatogram. De percentages van de enkelvoudige pieken worden berekend.

Nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine blijft op de beginlijn, vrij (^{99m}Tc)pertechnetaat bevindt zich in de buurt van het front van het oplosmiddel. Gebruik de gebruiksklare suspensie voor injectie niet indien deze meer dan 5 % vrij (^{99m}Tc)pertechnetaat bevat. De gebruiksklare suspensie voor injectie moet binnen 12 uur worden gebruikt.

(Alternatief) Methode B

TLC-plaat:	Glasvezelstroken geïmpregneerd met kieselzuur (ITLC-SA)
Oplosmiddel:	Methylethylketon (MEK)
Begin:	1,0 cm vanaf de onderkant
Staal:	1 - 2 μl
Afstand loopvloeistof:	6 - 8 cm
Ontwikkeltijd:	5 - 10 minuten, onmiddellijk na aanbrengen van het staal
Detector:	Gebruik een geschikte detector



Na ontwikkeling de stroken verwijderen uit de chromatografiekamer, aan de lucht laten drogen en dubbelzijdig lamineren met zelfklevend folie.

De spreiding van de activiteit wordt gemeten en weergegeven in een chromatogram. De percentages van de enkelvoudige pieken worden berekend.

Nanocolloïdaal technetium (^{99m}Tc)-albumine blijft op de beginlijn, vrij (^{99m}Tc)pertechnetaat bevindt zich in de buurt van het front van het oplosmiddel. Gebruik de gebruiksklare suspensie voor injectie niet indien deze meer dan 5 % vrij (^{99m}Tc)pertechnetaat bevat. De gebruiksklare suspensie voor injectie moet binnen 12 uur worden gebruikt.

Detectie met radioactiviteitsmeters zonder spatial resolutie:

Na ontwikkeling de strook verwijderen uit de chromatografiekamer, aan de lucht laten drogen en op de aangegeven positie knippen. Meet de radioactiviteit van beide gedeelten afzonderlijk. Deel de activiteit van het bovenste gedeelte door de totale activiteit.

Detectie door middel van stralingsscanner:

Na ontwikkeling de strook verwijderen uit de chromatografiekamer, aan de lucht laten drogen en de distributie van de radioactiviteit meten en weergegeven in een chromatogram. De percentages van de enkelvoudige pieken berekenen.

$$\text{Onzuiverheid [\%]} = \frac{\text{Activiteit bovenste gedeelte}}{\text{Activiteit beide gedeelten}} \times 100 \%$$