1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultra-TechneKow FM, 2,15-43,00 GBq, radionuclide generator

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natrium pertechnetaat (^{99m}Tc) voor injectie wordt geproduceerd door middel van een (^{99}Mo/^{99m}Tc)-generator. Technetium (^{99m}Tc) vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halveringstijd van 6,01 uur tot technetium (^{99}Tc) dat door de lange halveringstijd van 2,13 x 10^5 jaar kan worden beschouwd als bijna stabiel.

De radionuclidegenerator met de moederisotoop ^{99}Mo, geabsorbeerd aan een chromatografiekolom, geeft een steriele oplossing van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) voor injectie af. Het ^{99}Mo in de kolom is in evenwicht met de gevormde dochterisotoop ^{99m}Tc. De generatoren worden geleverd met de volgende eenheden ^{99}Mo activiteit op activiteitsreferentietijdstip die de volgende hoeveelheden (^{99m}Tc) afgeeft, uitgaand van een theoretische 100% elutie-opbrengst, berekend 24 uur na de laatste elutie en een opbrengt van ongeveer 87 % ^{99m}Tc uit ^{99}Mo:

^{99m}Tc activity (maximum theoretische activiteit geëlueerd op ART, 06.00 h CET)	1,90	3,81	5,71	7,62	9,53	11,43	15,24	19,05	22,86	26,67	30,48	38,10	GBq
^{99}Mo activiteit (op ART, 06.00 h CET)	2,15	4,30	6,45	8,60	10,75	12,90	17,20	21,50	25,80	30,10	34,40	43,00	GBq

De hoeveelheid technetium (^{99m}Tc) die bij één elutie beschikbaar komt, is afhankelijk van de elutie-opbrenst van de generator, zoals aangegeven door de fabrikant en door de Nationale Competente Autoriteit goedgekeurd.

Hulpstof met bekend effect:
Elke ml natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) -oplossing bevat 3,5 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclide generator.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Het eluaat van de radionuclide generator (natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) voor injectie, Ph.Eur.), is geïndiceerd voor:

- labeling van diverse kits voor bereiding van een radioactief geneesmiddel dat is ontwikkeld en goedgekeurd voor radiolabeling met een dergelijke oplossing.

- Schildklierscintigrafie: directe beeldvorming en meting van de schildklieropname om informatie te geven over de grootte, positie, nodulatie en functie van de klier bij schildklieraandoeningen.
- Speekselklierscintigrafie: diagnose van chronische sialadenitis (bijv. sjögren-syndroom) evenals voor bepaling van de speekselklierfunctie en doorgankelijkheid van de afvoerbuis bij speekselklieraandoeningen en monitoring van de respons op therapeutische interventies (in het bijzonder radiotherapie met jodium).
- Locatie van ectopisch maagslijmvlies (Meckel-divertikel).
- Traanbuisscintigrafie voor beoordeling van traanafvloedbelemmeringen en monitoring van de respons op therapeutische interventies.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Als natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) intraveneus wordt toegediend, hangt de activiteit af van de gewenste klinische informatie en van de gebruikte apparatuur. De injectie van activiteiten hoger dan lokale DRL's (diagnostische referentiespiegels) moeten worden onderbouwd.
Aanbevolen activiteiten zijn:
Volwassenen (70 kg) en ouderen:

- Schildklierscintigrafie: 20-80 MBq.
- Speekselklierscintigrafie: 30 - 150 MBq voor statische beelden, maximaal 370 MBq voor dynamische beelden.
- Meckel's divertikelscintigrafie: 300 - 400 MBq.
- Traanbuisscintigrafie: 2-4 MBq per druppel per oog.

Nierfunctiestoornis
De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen aangezien bij deze patiënten verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten:
Het gebruik bij kinderen en adolescenten moet zorgvuldig worden overwogen op basis van de klinische noodzaak en beoordeling van de baten/risicoverhouding in deze patiëntengroep.
De aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit moet worden aangepast en kan worden berekend aan de hand van de richtlijnen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) pediatrische doseringskaart, door de formule te gebruiken die overeenkomt met de betreffende indicatie en de relevante correctiefactor overeenkomstig het lichaamsgewicht van de jonge patiënt (zie tabel 1).
A[MBq] toegediend = basishoeveelheid activiteit × vermenigvuldigingsfactor

Schildklierscintigrafie
Toegediende activiteit [MBq] = 5,6 MBq × correctiefactor (tabel 1), waarbij een minimale activiteit van 10 MBq nodig is om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Identificatie/lokalisering van ectopisch maagslijmvlies
Toegediende activiteit [MBq] = 10,5 MBq x correctiefactor (tabel 1).
Een minimale activiteit van 20 MBq is nodig om beelden van voldoende kwaliteit te krijgen.

Tabel1: gewichtsafhankelijke correctiefactoren in de pediatrische patiëntenpopulatie (voor schildklierscintigrafie en identificatie/lokalisering van ectopisch maagslijmvlies) volgens EANM- mei 2014 richtlijnen

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

Speekselklierscintigrafie:
De Pediatrische Taakgroep van de EANM (1990) beveelt aan de aan een kind toe te dienen activiteit te berekenen aan de hand van het lichaamsgewicht volgens onderstaande tabel 2, met een minimale activiteit van 10 MBq om beelden van voldoene kwaliteit te krijgen.

Tabel 2: Gewichtafhankelijke correctiefactor voor de pediatrische patiëntenpopulatie (voor schildklierscintigrafie) volgens EANM 1990 aanbevelingen

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

Traanbuisscintigrafie: de aanbevolen activiteiten gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

Wijze van toediening
Voor intraveneus of oculair gebruik.
Voor meervoudig gebruik.
Voor instructies betreffende ex tempore bereiding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.
Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Bij schildklierscintigrafie, speekselklierscintigrafie en identificatie/lokalisering van ectopisch maagslijmvlies wordt de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) -oplossing via intraveneuze injectie toegediend.
Bij traanbuisscintigrafie worden de druppels in elk oog gedruppeld (oculair gebruik).

Beeldacquisitie
Schildklierscintigrafie: 20 minuten na intraveneuze injectie.

Speekselklierscintigrafie: onmiddellijk na intraveneuze injectie en met regelmatige tussenpozen tot maximaal 15 minuten na injectie gemaakt.

Identificatie/lokalisering van ectopisch maagslijmvlies: onmiddellijk na intraveneuze injectie en met regelmatige tussenpozen gedurende 30 minuten.

Traanbuisscintigrafie: acquisitie van dynamische beelden binnen 2 minuten na indruppelen, gevolgd door statische beelden verkregen met regelmatige tussenpozen binnen 20 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties
Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en indien nodig een intraveneuze behandeling worden ingesteld.
Om in noodsituaties onmiddellijk te kunnen ingrijpen, moeten de noodzakelijk geneesmiddelen en medische apparatuur als een endotracheale tube en een beademingsapparaat direct voorhanden zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten/risico's
Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling door het waarschijnlijke voordeel te rechtvaardigen zijn. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag mogelijk zijn als redelijkerwijs kan worden bereikt om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Nierfunctiestoornis
Bij deze patiënten moet de baten/risicoverhouding zorgvuldig worden beoordeeld aangezien verhoogde blootstelling aan straling kan optreden.

Pediatrische patiënten
Voor informatie over toepassing bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.
Zorgvuldige beoordeling van de indicatie is vereist omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).
Blokkering van de schildklier is vooral van belang in de pediatrische patiëntenpopulatie, behalve bij schildklierscintigrafie.

Voorbereiding van de patiënt
Voorbehandeling van patiënten met middelen die de schildklierwerking blokkeren of verminderen kan bij bepaalde indicaties noodzakelijk zijn.
De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te ledigen om de hoeveelheid straling te verminderen.

Om vals-positieve uitslagen te voorkomen of om de straling te minimaliseren door de ophoping van pertechnetaat in de schildklier en speekselklieren te verminderen, moet vóór traanbuisscintigrafie of Meckel-divertikelscintigrafie kaliumperchloraat worden toegediend.
Omgekeerd mag een schildklierblokkerend middel NIET worden gebruikt voorafgaand aan een schildklier, bijschildklier of speekselklierscintigrafie.
Bij Meckel-divertikelscintigrafie mag de patiënt gedurende 3 tot 4 uur voor het onderzoek niets eten of drinken om de dunnedarmperistaltiek beperkt te houden.
Na in vivo labeling van erytrocyten met van tin-ionen voor reductie, wordt natrium pertechnetaat (^{99m}Tc) in de eerste plaats opgenomen in de erytrocyten. Daarom moet Meckel-scintigrafie vòòr of enkele dagen na *in vivo* labeling van erytrocyten worden uitgevoerd.

Na afloop van de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet gedurende 12 uur worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen
Natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing voor injectie bevat 3,5 mg/ml natrium.

Afhankelijk van het tijdstip waarop u de injectie toedient, kan de hoeveelheid natrium die aan de patiënt wordt toegediend in sommige gevallen meer zijn dan 1 mmol (23 mg). Hierbij moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbeperkt dieet.

Bij labeling van een kit moet voor het natriumgehalte van de toegediende dosis rekening worden gehouden met het natrium afkomstig uit het eluaat en de kit. Zie de bijsluiter van de betreffende kit.

Bij speekselklierscintigrafie moet een lagere specificiteit van de methode worden verwacht dan bij MR-sialografie.

De voorzorgen met betrekking tot omgevingsgevaar staan vermeld in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij beeldvorming van het abdomen kunnen geneesmiddelen zoals atropine, isoprenaline en analgetica vertraging van de maaglediging en redistributie van het (^{99m}Tc)-pertechnetaat veroorzaken.

Er dienen geen laxantia te worden gebruikt aangezien deze het maag-darmkanaal irriteren.
In de 48 uur voorafgaand aan toediening van pertechnetaat (^{99m}Tc) voor Meckeldivertikelscintigrafie dienen bij voorkeur geen met contrast versterkte onderzoeken (bijv. barium) en onderzoeken van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal te worden uitgevoerd.

Van geneesmiddelen is bekend dat ze de opname door de schildklier beïnvloeden:

- het gebruik van thyreostatica (bijv. carbimazol of andere imidazolderivaten als propylthiouracil), salicylaten, steroïden, natriumnitroprusside, natriumsulfobromoftaleïne en perchloraat moet gedurende 1 week voorafgaand aan schildklierscintigrafie worden stopgezet;
- het gebruik van fenylbutazon en expectorantia moet gedurende 2 weken worden stopgezet;
- het gebruik van natuurlijke of synthetische thyreomimetica (bijv. natriumthyroxine, natriumliothyronine, schildklierextract) moet gedurende 2-3 weken worden stopgezet;
- het gebruik van amiodaron, benzodiazepinen en lithium moet gedurende 4 weken worden stopgezet;
- in de 1-2 voorafgaande maanden mogen geen intraveneuze contrastmiddelen zijn toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
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 over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel (als er een menstruatie is overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.) dienen andere technieken, die niet gebruik maken van ioniserende straling, te worden overwogen (als deze beschikbaar zijn).

Zwangerschap
Toediening van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) aan een zwangere vrouw moet onderbouwd worden door de medische noodzaak en het te verwachten voordeel moet opwegen tegen het door moeder en foetus

te lopen risico. Andere diagnostische technieken, die niet gebruik maken van ioniserende straling, moeten worden overwogen.
Van ^{99m}Tc (als vrij pertechnetaat) is aangetoond dat het de placenta passeert.

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, gezien de mogelijke uitscheiding van het radioactiviteit in de melk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden vernietigd. Nauw contact met zuigelingen moet gedurende deze periode worden beperkt.

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

De natriumpertechetaat (^{99m}Tc) -oplossing heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Informatie over bijwerkingen is afkomstig van spontane meldingen . De gemelde bijwerkingen zijn anafylactoïde reacties, vegetatieve reacties evenals verschillende typen reacties op de injectieplaats. Natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) uit de Ultra-TechneKow FM radionuclide generator wordt gebruikt voor het radioactief labellen van verschillende stoffen. Deze stoffen hebben doorgaans een groter potentieel voor bijwerkingen dan ^{99m}Tc; de gemelde bijwerkingen zijn dan ook meer gerelateerd aan de gelabelde verbindingen dan aan ^{99m}Tc. De mogelijke bijwerkingen na intraveneuze toediening van een ^{99m}Tc-gelabeld geneesmiddel hangen af van de specifieke stof die gebruikt is. Deze informatie staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van de kit die wordt gebruikt voor de bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Overzicht van bijwerkingen

De volgende frequentiegroep wordt gebruikt:

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

Immuunsysteemaandoeningen Frequentie niet bekend *: Anafylactoïde reacties (bv dyspneu, coma, urticaria, erytheem, huiduitslag, jeuk, oedeem op verschillende plaatsen bijv. gezichtsoedeem)
Zenuwstelselaandoeningen Frequentie niet bekend *: vasovagale reacties (bijv. syncope, tachycardie, bradycardie, duizeligheid, hoofdpijn, troebel zicht, vasodilatatie)
Maagdarmstelselaandoeningen Frequentie niet bekend *: braken, misselijkheid, diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Frequentie niet bekend *: reacties op de injectieplaats (bijv. cellulitis, pijn, erytheem, zwelling)

* Bijwerkingen uit spontane bijwerkingen rapportage.

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 5,2 mSv is wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq wordt toegediend, is de kans op deze bijwerkingen klein.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Anafylactoïde reacties: (bv dyspneu, coma, urticaria, erytheem, huiduitslag, jeuk, oedeem op verschillende plaatsen [bijv. gezichtsoedeem]).
Anafylactoïde reacties zijn gerapporteerd na intraveneuze injectie van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) en omvatten huidreacties en respiratoire reacties zoals irritatie van de huid, oedeem of dyspneu.

Vegetatieve reacties (zenuwstelsel en gastro-intestinale reacties):
Er zijn enkele alleenstaande rapporten van ernstige vegetatieve reacties, echter de meeste gerapporteerde vegetatieve reacties beschrijven gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en braken. Andere rapporten beschrijven vasovagale reacties als hoofdpijn en duizeligheid. Vegetatieve reacties worden eerder beschouwd als verband houdend met de procedure dan met technetium (^{99m}Tc), vooral bij angstige patiënten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Andere rapporten beschrijven lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats. Deze reacties houden verband met extravasatie van het radioactieve materiaal gedurende de injectie. De gerapporteerde reacties gaan van lokale zwelling tot cellulitis. Afhankelijk van de toegediende radioactiviteit en de gelabelde stof, kan het mogelijk zijn dat uitgebreide extravasatie chirurgisch behandeld moet worden.

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

In het geval van een overdosering van toegediende straling door natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) dient de geabsorbeerde dosis waar mogelijk gereduceerd te worden door het verhogen van de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam door defaecatie, geforceerde diurese en het frequent doen lozen van urine.
De opname in de schildklier, speekselklieren en het maagslijmvlies kan aanzienlijk worden verminderd wanneer na een accidentele hoge dosis natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) onmiddellijk natriumperchloraat wordt toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaceutica, diverse diagnostische radiofarmaca voor de schildklier ATC code: V09 F X01.
Er is geen farmacologische activiteit geconstateerd bij de doses toegediend voor diagnostische doeleinden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie
Het pertechnetaation vertoont eenzelfde biologische distributie als jodide- en perchloraationen met tijdelijke concentratie in speekselklieren, plexus choroideus, maag (maagslijmvlies) en schildklier, waaruit het onveranderd wordt geëlimineerd. Het pertechnetaation neigt ook tot concentratie in gebieden met verhoogde vascularisatie of met abnormale vasculaire permeabiliteit, in het bijzonder wanneer voorbehandeling met blokkerende middelen de opname in glandulaire structuren remt. Bij een intacte bloedhersenenbarrière dringt pertechnetaat (^{99m}Tc) niet door in het hersenweefsel.

Opname in organen
In het bloed wordt 70-80 % van het intraveneus geïnjecteerde pertechnetaat (^{99m}Tc) gebonden aan eiwitten, primair aspecifiek aan albumine. De niet-gebonden fractie (20-30 %) hoopt zich tijdelijk op in de schildklier en speekselklieren, de maag- en neusslijmvliezen en in de plexus choroideus.

In tegenstelling tot jodium wordt pertechnetaat (^{99m}Tc) daarentegen niet gebruikt voor de synthese van schildklierhormonen (organificatie) noch geabsorbeerd in de dunne darm. In de schildklier wordt de maximale accumulatie, afhankelijk van de functionele toestand en jodiumverzadiging (bij euthyreoïdie ongeveer 0,3-3 %, bij hyperthyreoïdie en jodiumdepletie maximaal 25 %), ca. 20 minuten na injectie bereikt waarna deze snel weer daalt. Dit geldt ook voor de pariëtale cellen van het maagslijmvlies en voor de acinaire cellen van de speekselklieren.

In tegenstelling tot de schildklier, die pertechnetaat (^{99m}Tc) weer aan de bloedstroom afgeeft, wordt het in het speeksel en maagsap uitgescheiden. De ophoping door de speekselklier ligt in de orde van grootte van 0,5 % van de toegediende activiteit waarbij het maximum na ca. 20 minuten wordt bereikt. Eén uur na injectie is de concentratie in het speeksel ongeveer 10-30 keer hoger dan in het plasma. De excretie kan worden versneld door citroensap of door stimulatie van het parasympathische zenuwstelsel; de absorptie wordt geremd door perchloraat.

Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 3 uur. Pertechnetaat (^{99m}Tc) metaboliseert niet in het organisme. Eén fractie wordt zeer snel via de nieren geëlimineerd, de rest langzamer via feces, speeksel en traanvocht. De uitscheiding in de eerste 24 uur na toediening is voornamelijk in de urine (ongeveer 25 %) met fecale uitscheiding gedurende de daaropvolgende 48 uur. Ongeveer 50 % van de toegediende activiteit wordt binnen de eerste 50 uur uitgescheiden. Wanneer de selectieve opname van pertechnetaat (^{99m}Tc) in glandulaire structuren wordt geremd door toediening vooraf van blokkerende middelen, volgt de uitscheiding dezelfde routes maar is er een hogere renale klaring.

Bovenstaande gegevens zijn niet van toepasssing wanneer natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) wordt gebruikt voor labeling van kitten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen informatie over acute, subacute en chronische toxiciteit door eenmalige of herhaalde toediening van een dosis. De hoeveelheid toegediende natrium-pertechnetaat (^{99m}Tc) tijdens klinisch diagnostisch onderzoek is zeer klein en met uitzondering van allergische reacties zijn er geen andere bijwerkingen gemeld.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening. Er zijn geen mutageniteitsonderzoeken en langlopende carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd.

Toxiciteit ten aanzien van de voortplanting
Passage van de placenta van ^{99m}Tc van intraveneus toegediende natriumpertechnetaat (^{9m}Tc) is onderzocht in muizen. De zwangere baarmoeder bleek maar liefst 60% van het geïnjecteerde technetium-99m te bevatten na toediening zonder voorbehandeling met perchloraat. Onderzoek uitgevoerd op zwangere muizen gedurende de zwangerschap, de zwangerschap en de zoogperiode, en de zoogperiode alleen, lieten veranderingen zien in het nageslacht. Deze veranderingen omvatten gewichtsverlies, kaalheid en steriliteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Natriumchloride
- Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen met uitzondering van die genoemd in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

Generator: 21 dagen na start van de productie. Dit product is houdbaar tot 9 dagen na activiteitsreferentietijdstip. De calibratiedatum en houdbaarheid zijn aangegeven op het etiket.
Eluaat: 8 uur. Er zijn geen bijzondere bewaarcondities voor het eluaat.
Technevials: 3 jaar.
Eluentfles: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Generator: bewaren beneden 25 °C.
Eluaat: voor bewaarcondities, zie rubriek 6.3.
De generator dient bewaard te worden in een UltraTechnekow Safe (met voldoende loodbescherming) of achter een adequate laboratorium bescherming. De opslag dient in overeenstemming te zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Generator
De generator bestaat uit een cartridge met de aluminiumoxide kolom, geladen met ^{99}Mo en opgesloten tussen twee filters. Een kant van de cartridge is verbonden met de afgeschermde, steriele voedingsnaald in de elutiehouder. De andere kant is verbonden met de gelijksoortige afgeschermde steriele uitlaatnaald in het elutiestation.
Een tweede steriele naald in de eluenthouder dient om onder steriele omstandigheden de onderdruk in de eluentfles op te heffen. De generatorkolom wordt afgeschermd met voldoende lood, afhankelijk van de belading met ^{99}Mo. De afgeschermde generator is tezamen met het ingebouwde elutiestation en de eluenthouder verpakt in een hermetisch gesloten blik, dat tevens het omhulsel vormt.
De elutie vindt plaats door de eluentfles op de naalden van de eluenthouder te plaatsen, gevolgd door het geheel of gedeeltelijk vullen van vacuüm flacons.

Accessoires
De eerste keer wordt de Ultra-TechneKow FM geleverd samen met:
- 1 UltraVial Shield (afscherming voor de TechneVial)
- 1 steriele flacon afscherming, tenzij deze met de UltraTechnekow Safe werd geleverd.

Bij iedere Ultra-TechneKow FM wordt geleverd:
- 7 TechneVials, steriele, vacuüm flacons van 5, 11 of 25 ml
- 1 steriele flacon wordt geleverd met de elutieset.
- 1 eluentfles, 100 ml steriele, isotonische fysiologische zoutoplossing
- 7 desinfectiedoekjes
- 7 etiketjes met radioactiviteitssymbool

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

<u>Algemene waarschuwingen</u>

Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegd personeel in daarvoor ingerichte klinische omstandigheden. Ontvangst, bewaring, gebruik, vervoer en afvoer moeten voldoen aan de reglementen en/of van toepassing zijnde vergunningen van plaatselijke daarvoor bevoegde officiële instanties.
Radiofarmaca voor toediening aan patiënten dienen door de gebruiker zodanig te worden bereid dat voldaan wordt aan veiligheidseisen ten aanzien van zowel straling als aan farmaceutische kwaliteitseisen. Passende voorzorgsmaatregelen aangaande de steriliteit moeten worden genomen.
Als op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van deze flacon is aangetast, mag dit product niet worden gebruikt.
De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van besmetting van het geneesmiddel en stralingsbesmetting voor de gebruikers zoveel mogelijk wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.
De toediening van radiofarmaceutische geneesmiddelen levert voor anderen gevaar op door externe straling of besmetting door morsen van urine, braaksel, enz. Er moeten derhalve voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen in overeenstemming met de nationale voorschriften.

Vóór vernietiging moet de restactiviteit van de generator worden geschat.

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

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

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Nederland

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

RVG 16136

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 augustus 2001
Datum van laatste verlenging: 17 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 mei 2019.

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig van de ICRP 80 en worden berekend aan de hand van de volgende aannamen:

(I) Zonder voorbehandeling met een blokkerende stof:

Orgaan	**Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)**				
	Volwassene	**15 Jaar**	**10 Jaar**	**5 Jaar**	**1 Jaar**
Bijnieren	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Blaaswand	0,018	0,023	0,030	0,033	0,060
Botoppervlak	0,0054	0,0066	0,0097	0,014	0,026
Hersenen	0,0020	0,0025	0,0041	0,0066	0,012
Borst	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Galblaas	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Maagdarmkanaal					
- Maagwand	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
- Dunne darm	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
- Colon	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
- Bovenste stuk dikke darm	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
- Onderste stuk dikke darm	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Hart	0,0031	0,0040	0,0061	0,0092	0,017
Nieren	0,0050	0,0060	0,0087	0,013	0,021
Lever	0,0038	0,0048	0,0081	0,013	0,022
Longen	0,0026	0,0034	0,0051	0,0079	0,014
Spieren	0,0032	0,0040	0,0060	0,0090	0,016
Slokdarm	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Eierstokken	0,010	0,013	0,018	0,026	0,045
Alvleesklier	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Rode beenmerg	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Speekselklieren	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Huid	0,0018	0,0022	0,0035	0,0056	0,010
Milt	0,0043	0,0054	0,0081	0,012	0,021
Testikels	0,0028	0,0037	0,0058	0,0087	0,016
Thymus	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Schildklier	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Baarmoeder	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037
Ander weefsel	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Effektieve Dosis (mSv/MBq)	**0,013**	**0,017**	**0,026**	**0,042**	**0,079**

(II) Met voorbehandeling met een blokkerende stof:

Orgaan	**Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)**				
	Volwassene	**15 jaar**	**10 jaar**	**5 jaar**	**1 jaar**
Bijnieren	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Blaaswand	0,030	0,038	0,048	0,050	0,091
Botoppervlak	0,0044	0,0054	0,0081	0,012	0,022
Hersenen	0,0020	0,0026	0,0042	0,0071	0,012
Borst	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Galblaas	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Maagdarmkanaal					
- Maagwand	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
- Dunne darm	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
- Colon	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018
- Bovenste stuk dikke darm	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
- Onderste stuk dikke darm	0,0042	0,0054	0,0081	0,011	0,019
Hart	0,0027	0,0034	0,0052	0,0081	0,014

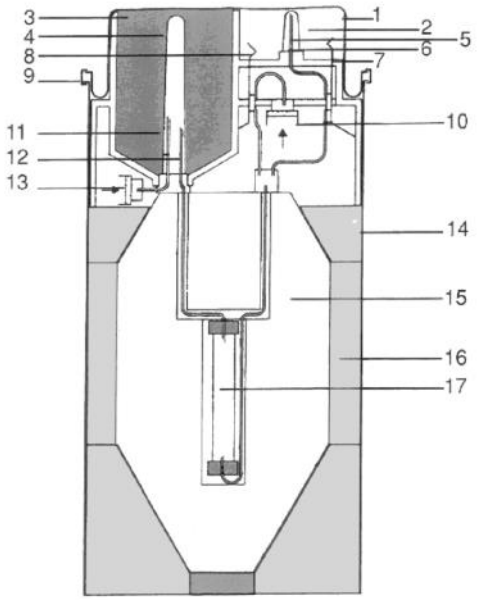
Orgaan	**Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)**				
Nieren	0,0044	0,0054	0,0077	0,011	0,019
Lever	0,0026	0,0034	0,0053	0,0082	0,015
Longen	0,0023	0,0031	0,0046	0,0074	0,013
Spieren	0,0025	0,0031	0,0047	0,0072	0,013
Slokdarm	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Eierstokken	0,0043	0,0054	0,0078	0,011	0,019
Alvleesklier	0,0030	0,0039	0,0059	0,0093	0,016
Rode beenmerg	0,0025	0,0032	0,0049	0,0072	0,013
Huid	0,0016	0,0020	0,0032	0,0052	0,0097
Milt	0,0026	0,0034	0,0054	0,0083	0,015
Testikels	0,0030	0,0040	0,0060	0,0087	0,016
Thymus	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Schildklier	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Baarmoeder	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Ander weefsel	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Effektieve Dosis (mSv/MBq)	**0,0042**	**0,0054**	**0,0077**	**0,011**	**0,019**

De effectieve dosis na de toediening van 400 MBq natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 5,2 mSv.
Na voorbehandeling van patiënten met een blokkerend middel en toediening van 400 MBq natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is de effectieve dosis 1,7 mSv.

De straling geabsorbeerd door de ooglens na toediening van natrium-pertechnetaat (^{99m} Tc) voor traanbuisscintigrafie wordt geschat op 0,038 mGy/MBq.Dit is een effectief dosisequivalent van minder dan 0,01 mSv voor een toegediende activiteit van 4 MBq.
De gespecificeerde stralingsblootstelling is alleen van toepassing als alle organen die natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) ophopen, normaal functioneren. Hyper/hypofunctie (bijv. van de schildklier, het maagslijmvlies of de nier) en verlengde processen met verstoring van de bloed-hersenbarrière of stoornissen van de eliminatie via de nieren kunnen leiden tot veranderingen in de stralingsblootstelling, lokaal zelfs tot een sterke toename ervan.

Het dosistempo op het oppervlak en de geaccumuleerde dosis zijn van veel factoren afhankelijk. Metingen op de locatie en tijdens de werkzaamheden zijn essentieel en moeten worden uitgevoerd voor nauwkeuriger en instructievere bepaling van de totale stralingsdosis voor de medewerkers.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN



Schematische weergave van Ultra-TechneKow FM:

1 Deksel
2 Elutiestation
3 Houder voor eluentfles
4 Plastic naaldbeschermer voor eluentnaalden
5 Rubber naaldbeschermer voor eluaatnaald
6 Uitlaatnaald voor eluaat
7 Veiligheidsklep
8 Klep voor gedeeltelijke elutie
9 Sluitring
10 Luchtfilter voor gedeeltelijke elutie
11 Toevoernaald voor steriele lucht
12 Toevoernaald voor eluent
13 Luchtfilter voor eluentfles
14 Blik
15 Loodschild
16 Ondersteuning voor loodschild
17 Generatorkolom

Aanwijzingen voor gebruik
De elutie dient te geschieden in een omgeving waar de steriliteit van de generator gewaarborgd is.

Voorbereiding

1. Maak de verzegeling van de sluitring open, bewaar hem samen met het deksel.
2. Plaats de Ultra-TechneKow FM in de UltraTechnekow SAFE of achter een andere geschikte laboratorium afscherming met de elutienaald naar voren.

   NB De naalden zijn steriel onder hun beschermers en de generator onder het deksel is schoon. Rijkelijk desinfecteren met alcoholhoudend desinfectans wordt daarom afgeraden, temeer daar dit de merking met ^{99m}Tc ongunstig kan beïnvloeden.

3. Verwijder het “flip-off deksel” van de felscapsule van de eluentfles, desinfecteer de stop, verwijder (en bewaar) de plastic naaldbeschermer van de toevoernaald en laat de fles in de houder zakken.
4. Verwijder het “flip-off” deksel van de felscapsule van de steriele flacon en zet hem in de steriele flacon afscherming.
5. Verwijder (en bewaar) de rubber naaldbeschermer van de uitlaatnaald en laat de afgeschermde steriele flacon in het elutiestation zakken.

Elutie

1 Verwijder het “flip-off” deksel van de capsule van de gewenste TechneVial, desinfecteer de stop, laat het desinfecteringsmiddel volledig verdwijnen en zet de TechneVial in de UltraVial Shield (de TechneVial bevat nog wat resten water als gevolg van het sterilisatieproces).
2 Vervang de afgeschermde steriele flacon door de UltraVial Shield; houd het loodglasvenster naar voren.
3 De elutie begint. Het proces kan worden onderbroken afhankelijk van het gewenste volume (Pertechnetaat (^{99m}Tc) concentratie/ml). De elutie wordt **altijd** beëindigd door de UltraVial Shield een kwart slag te draaien en enkele seconden naar beneden te drukken (de Technevial wordt hierdoor met steriele lucht gevuld).
4 Vervang de UltraVial Shield door een afgeschermde steriele flacon.

Onderbreek de elutie nooit door de technevial afscherming op te lichten!

Eluaat dat niet helder en kleurloos is moet worden afgekeurd.

Wegwerpen en retourneren van de generator

1 Verwijder en verwerp de gebruikte steriele flacon en eluentfles.
2 Sluit de toevoernaald met de bewaarde toevoernaaldbeschermer.
3 Elueer de overige milliliters vloeistof van de generator (zie onder elutie). De generator is nu droog.
4 Sluit de uitlaatnaald met de bewaarde uitlaatnaaldbeschermer.
5 Sluit het generatorsysteem met het bewaarde deksel en sluiting.
6 Sla de generator op een geschikte plaats op voor verval tot een aanvaardbaar niveau voor afvalverwerking.

NB In sommige landen bestaat de mogelijkheid om vervallen generatoren terug te sturen. Raadpleeg de locale vertegenwoordiger over deze mogelijkheid of om details voor demontage te verkrijgen.

Elutie door de generator moet worden uitgevoerd in ruimten die voldoen aan de nationale voorschriften met betrekking tot een veilig gebruik van radioactieve producten.
De geëlueerde oplossing is een heldere, kleurloze natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing, met een pH tussen 4 en 8 en een radiochemische zuiverheid gelijk aan of hoger dan 99 %.
Wanneer natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) -oplossing wordt gebruikt voor labeling van een kit, wordt verwezen naar de bijsluiter van de betreffende kit.

Kwaliteitscontrole
Radioactiviteit en molybdeen-99-doorbraak moeten voor toediening worden gecontroleerd.

Molybdeen (^{99}Mo) doorbraak
De test op molybdeen (^{99}Mo) doorbraak kan volgens de Ph. Eur. worden uitgevoerd of volgens elke andere gevalideerde methode die op de dag en het uur van toediening een molybdeen (^{99}Mo) gehalte van minder dan 0,1 procent van de totale radioaciviteit kan vaststellen.

Het eerste eluaat dat met deze generator wordt verkregen, kan gewoon worden gebruikt, tenzij anders aangegeven. Zelfs eluaat dat meer dan 24 uur na de laatste elutie is geëlueerd, kan voor labeling van de kit worden gebruikt, behalve als dit in de samenvatting van de productkenmerken van de betreffende kit wordt uitgesloten.