

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myoview 230 microgram kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 230 microgram tetrofosmine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

De gereconstitueerde injectieflacon bevat 15 – 29 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Myoview wordt gereconstitueerd met natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) Injectie Ph.Eur. (maakt geen onderdeel uit van deze kit) ter bereiding van technetium (^{99m}Tc) tetrofosmine-injectie.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Een witte poederachtige stof.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na reconstitutie met natriumpertechneetaat- (^{99m}Tc) oplossing voor injectie is de verkregen oplossing geïndiceerd bij volwassenen voor:

Afbeeldingen van myocardiale perfusie

Myoview is een myocardiaal perfusiemiddel dat wordt gebruikt als hulpmiddel bij het diagnostiseren en lokaliseren van myocardiale ischemie en/of een infarct.

Bij patiënten die myocardiale perfusie scintigrafie ondergaan kan de functie van de linker hartkamer (linker ventriculaire ejection fractie en wandbeweging) worden geëvalueerd door toepassing van SPECT met ECG triggering.

Afbeeldingen van borsttumoren

Myoview 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 borstlesies daar waar al deze andere aanbevolen onderzoeken geen uitsluitel konden bieden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pediatrische patiënten

Myoview wordt niet aanbevolen voor kinderen of adolescenten, omdat er voor deze leeftijdsgroepen geen gegevens beschikbaar zijn.

Volwassenen

Afbeelden van de myocardiale perfusie

Patiënten moeten worden verzocht vanaf de voorafgaande avond nuchter te blijven of op de ochtend van de behandeling slechts een zeer licht ontbijt te gebruiken.

Voor diagnose en lokalisatie van myocardiale ischemie (met planaire of SPECT-technieken) en de evaluatie van de linker ventrikelfunctie met behulp van ECG-getriggerde SPECT, bestaat de gebruikelijke procedure uit twee intraveneuze injecties met tetrofosmine (^{99m}Tc), 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 drie maal grotere myocardiale meetwaarde (count rate) dan die van de residuele 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 SPECT met ECG-triggering 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 tetrofosmine (^{99m}Tc) 400-600 MBq bedragen. Voor onderzoek bij corpulente personen (bijv. mensen met abdominale obesitas of vrouwen met grote borsten) en voor onderzoeken waar SPECT met ECG-triggering 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, zal worden beperkt tot 1200 MBq.

Uit de gegevens van klinische studies blijkt dat een minimumactiviteit van 550 MBq volstaat voor het uitvoeren van SPECT met ECG-triggering. De toegediende activiteit voor de myocardiale beeldvorming met SPECT met ECG-triggering dient overeenkomstig de richtlijnen in de voorgaande paragrafen te zijn.

Als aanvulling op de diagnose en lokalisatie van myocardinfarct, is een injectie met tetrofosmine (^{99m}Tc) (250-400 MBq) in rust voldoende.

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 noch van herdistributie van tetrofosmine (^{99m}Tc), 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.

Afbeeldingen van de borst

Voor de diagnose en lokalisatie van verdachte borstlaesies, wordt volgens de aanbevolen procedure een eenmalige intraveneuze injectie met tetrofosmine (^{99m}Tc) tussen 500- 750 MBq gegeven. De injectie moet bij voorkeur in een ader in de voet worden toegediend of op een plaats anders dan de arm aan de zijde van de verdachte borstlaesie. De patiënt hoeft niet nuchter te zijn voor de injectie.

Met de acquisitie ten behoeve van de afbeelding van mogelijke borstlaesies 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.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet worden gereconstitueerd vóór toediening aan de patiënt. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 12. Voor patiëntvoorbereiding, zie rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- mag niet worden toegediend tijdens 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. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur voorhanden zijn.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Individuele baten / risico bepaling

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 voordelen/risico's zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Vorbereiding van de patiënt

Borstlesies kleiner dan 1 cm in diameter kunnen mogelijk niet allemaal worden aangetoond met scintimammografie aangezien de gevoeligheid van Myoview voor de detectie van deze lesies 36% (n=5 van 14, 95% CI 13% tot 65%) bedraagt in vergelijking met histologische diagnose. Een negatieve uitslag van het onderzoek sluit de aanwezigheid van borstkanker niet uit met name in een dergelijke kleine lesie.

De doeltreffendheid bij het aantonen van axillaire lesies is niet bewezen en derhalve wordt scintimammografie niet geïndiceerd voor het stageren van borstkanker.

Bij de toepassing van myocardiale scintigrafie onder inspanning dient men rekening te houden met contra-indicaties die te maken hebben met de inductie van inspanning.

De patiënt dient vóór de 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.

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

Specifieke waarschuwing

Dit medische product bevat 15 - 29 mg natrium per gereconstitueerde injectieflacon, wat overeenkomt met 0,7 - 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele studies gedaan naar de interactie van Myoview met andere geneesmiddelen. Er zijn echter geen gevallen van interactie waargenomen tijdens klinische onderzoeken waarbij Myoview werd toegediend aan patiënten die ook andere medicijnen ontvingen. Medicijnen die invloed hebben op het functioneren van de hartspier en/of de bloedflow, zoals bèta-blokkers, calcium antagonisten 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 overtijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel is het uitermate belangrijk dat blootstelling aan straling niet groter is dan voor het verkrijgen van de gewenste klinische informatie strikt nodig. Andere technieken, die niet gebruikmaken van ioniserende straling, dienen te worden overwogen.

Zwangerschap

Myoview is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). Radionuclide behandelingen toegepast op zwangere vrouwen brengen ook een dosis straling voor de foetus met zich mee. De toediening van (^{99m}Tc)-tetrofosmine in doses van 250 MBq bij maximale inspanning, gevolgd door 750 MBq in rust resulteert in een geabsorbeerde dosis voor de baarmoeder 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. Tetrofosmine (^{99m}Tc) is in kleine hoeveelheden aanwezig in de moedermelk (<1% van de maternale dosis). Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 3 tot 6 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde voeding worden weggegooid.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies bij dieren uitgevoerd met dit product.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vermelde frequenties zijn gebaseerd op interne klinische documentatie van ongeveer 3000 patiënten.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ongewenste reacties na het toedienen van tetrofosmine (^{99m}Tc) injectie treden zeer zelden op (minder dan 1 op 10.000).

De volgende bijwerkingen kunnen optreden voor Myoview:

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactoïde of anafylactische reacties en anafylactoïde of anafylactische shock.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: metaalsmaak

Zelden: verstoringen van reuk en smaak

Niet bekend: hoofdpijn, duizeligheid

Oogaandoeningen

Zelden: Abnormaal zicht

Hartaandoeningen

Niet bekend: tachycardie, pijn op de borst

Bloedvataandoeningen

Soms: opvliegers

Niet bekend: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: dyspneu, bronchospasme, beklemd gevoel in de keel, hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: braken

Zelden: buikpijn, misselijkheid, brandende gevoel in de mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag

Niet bekend: urticaria, pruritus, erytheem, angio-oedeem

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: gevoel van warmte

Niet bekend: Lokale zwelling, gezichtsoedeem, koorts

Onderzoeken

Niet bekend: Verhoging van de hoeveelheid witte bloedlichaampjes

Sommige reacties traden pas enkele uren na toediening van tetrofosmine (^{99m}Tc) 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 8,5 mSv is na toediening van de maximale 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 Overdosis

Als een overdosis radioactiviteit wordt toegediend, moet worden aangeraden vaak te urineren en te defeceren om de door de patiënt geabsorbeerde stralingsdosis zo klein mogelijk te maken.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostisch radiofarmaceuticum, cardiovasculair systeem, technetium (^{99m}Tc) tetrofosmine, ATC Code: V09GA02.

Bij de aanbevolen dosering worden geen farmacologische effecten verwacht na een intraveneuze toediening van gereconstitueerd Myoview. Dierproeven hebben aangetoond dat myocardiale opname van (^{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.

Gegrand op klinische ervaring met SPECT met ECG triggering wordt geconcludeerd dat deze methode kan worden toegepast bij monitoren van veranderingen (of stabiliteit) van de linker hartkamer functie over een tijdsperiode. Betrouwbaarheid wordt van dergelijke seriematige evaluaties verwacht zoals bij andere veel gebruikte meettechnieken (bijvoorbeeld. *ECG-gated blood-pool scintigraphy*).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Orgaan-opname

Myocardiale opname

De opname in het myocardium 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 myocardium door middel van planaire of SPECT technieken te doen plaatsvinden.

Eliminatie

(^{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 en na inspanning wordt de activiteit in deze organen verminderd, 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.

Halfwaardetijd

Natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) Injectie Ph.Eur. wordt geproduceerd door een (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) generator en vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halveringstijd van 6,02 uur.

Nier- en leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek bij patiënten met een nier-of leverinsufficiëntie is niet gekenmerkt.

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

Onderzoeken met betrekking tot acute toxiciteit, waarbij Myoview werd gebruikt in doses die ongeveer 1050 keer zo groot waren als de maximale enkele menselijke dosis, veroorzaakten geen sterfte en vertoonden geen duidelijke aanwijzingen van toxiciteit in ratten en konijnen. In onderzoeken waarbij doses werden herhaald, werd enige toxiciteit waargenomen bij konijnen, maar slechts bij cumulatieve doses die 10.000 keer groter waren dan de maximale enkele menselijke dosis. Ratten die deze doses ontvingen, vertoonden geen significante toxiciteit. Er zijn geen onderzoeken verricht naar reproductieve toxiciteit. Tetrofosmine vertoont geen mutageen potentieel bij 'in vitro' of 'in vivo' onderzoeken met betrekking tot mutageniciteit. Onderzoeken voor het vaststellen van carcinogeniteit van Myoview zijn niet gedaan.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tinchloridedihydraat
Dinatriumsulfosalicylaat
Natrium-D-gluconaat
Natriumwaterstofcarbonaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, behalve die genoemd worden in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het verpakte product bedraagt 52 weken.

Er is aangetoond dat de gereconstitueerde injectievloeistof 12 uren chemisch en fysisch stabiel blijft bij een temperatuur van 2°C - 25°C.

Bewaar het gereconstitueerde product – beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren (2°C - 8°C). Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, 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

Het product wordt geleverd in een 10ml doorzichtig glazen injectieflacon dat is afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en een flip off verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 2 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen 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 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.

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 (^{99m}Tc) natriumpertechneetaat 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 materialen, die gebruikt zijn bij de bereiding en toediening van radiofarmaceutica, inclusief het ongebruikte deel van het product en de verpakking, dienen te worden ontsmet of behandeld als radioactief afval en te worden afgevoerd conform de geldende richtlijnen van de bevoegde plaatselijke autoriteiten. Besmet materiaal moet als radioactief afval worden afgevoerd volgens de geldende richtlijnen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare B.V.
De Rondon 8
5612 AP Eindhoven
Nederland

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

RVG 16323

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

Datum eerste vergunning: 25 januari 1994
Datum van laatste hernieuwing: 2 augustus 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.6, 4.8, 6.1 en 12: 7 juni 2023.

11 DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd door 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 door zijn lange halveringstijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als bijna stabiel kan worden beschouwd.

De geschatte hoeveelheid geabsorbeerde stralingsdosis bij een gemiddelde volwassen patiënt (70kg) afkomstig van intraveneuze (^{99m}Tc)-tetrofosmine injecties wordt hierna getoond. Voor het berekenen van de waarden is er aan uitgegaan dat de blaas elke 3,5 uur geleegd wordt.

Er moet worden aangeraden om na toediening van de dosis de blaas zo vaak mogelijk te ledigen om blootstelling aan straling zo klein mogelijk te houden.

De onderstaande tabel toont de dosimetrie volgens ICRP-publicatie 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequent Used Substances, Ann ICRP 2015).

Orgaan	Geabsorbeerde stralingsdosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)	
	Inspanning	Rust
Bijnieren	4,4E-03	4,2E-03
Botoppervlak	6,3E-03	5,8E-03
Hersenen	2,7E-03	2,3E-03
Borsten	2,3E-03	2,0E-03
Galblaaswand	2,7E-02	3,6E-02
Maagdarmkanaal		
Maagwand	4,6E-03	4,5E-03
Wand dunne darm	1,1E-02	1,5E-02
Wand dikke darm	1,8E-02	2,4E-02
(Bovenste deel dikke darm wand)	2,0E-02	2,7E-02
(Onderste deel dikke darm wand)	1,5E-02	2,0E-02
Hartwand	5,2E-03	4,7E-03
Nieren	1,0E-02	1,3E-02
Lever	3,3E-03	4,0E-03
Longen	3,2E-03	2,8E-03
Spieren	3,5E-03	3,3E-03
Slokdarm	3,3E-03	2,8E-03
Eierstokken	7,7E-03	8,8E-03
Pancreas	5,0E-03	4,9E-03
Rode beenmerg	3,9E-03	3,8E-03
Huid	2,2E-03	2,0E-03
Milt	4,1E-03	3,9E-03
Testikels	3,4E-03	3,1E-03
Thymus	3,3E-03	2,8E-03
Schildklier	4,7E-03	5,5E-03
Urineblaaswand	1,4E-02	1,7E-02
Uterus	7,0E-03	7,8E-03
Overige organen	3,8E-03	3,8E-03
Effectieve dosis (mSv/MBq)	6,9 E-03	8,0 E-03

(^{99m}Tc)-tetrofosmine wordt toegediend als twee intraveneuze injecties hetzij in rust eerst en tijdens inspanning als tweede of tijdens inspanning als eerste en in rust als tweede. De aanbevolen activiteitenrange voor de eerste dosis is 250 – 400 MBq; de aanbevolen activiteitenrange voor de tweede dosis, die tenminste 1 uur later wordt toegediend, is 600 – 800 MBq.

Myocardiale beeldvorming

De Effectieve Dosis resulterend uit de toediening van 800 MBq aan een patiënt van 70 kg in rust is ongeveer 6,4 mSv. Na inspanning resulteert dezelfde toegediende activiteit in een effectieve dosis van 5,5 mSv.

Voor toediening van een activiteit van 800 MBq is de opgenomen stralingsdosis door het hart bij een individu in rust 3,8 mGy en 4,2 mGy na inspanning.

De geabsorbeerde stralingsdosis door de blaaswand (3,5 uur urineverzameling) bedraagt 13,6 mGy in rust en 11,2 mGy na inspanning.

Borstbeeldvorming
De effectieve dosis die het resultaat is van de toediening van 750 MBq voor een volwassene die 70 kg in rust weegt, is ongeveer 6,0 mSv.

Bij een toegediende activiteit van 750 MBq is de geabsorbeerde stralingsdosis aan de borst 1,7 mGy. De geabsorbeerde stralingsdosis in de urineblaaswand (3,5 uur lediging) is 12,8 mGy.

12 INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Onttrekkingen moeten worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. De flacons mogen niet worden geopend voor het desinfecteren van de stop. De oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met behulp van een enkele dosis injectiespuit uitgerust met geschikte afscherming en een wegwerp steriele naald of met behulp van een erkend geautomatiseerd applicatie-systeem. Als op enig moment tijdens in de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon is aangetast mag het niet worden gebruikt.

Methode voor het bereiden van technetium (^{99m}Tc) tetrofosmine-injectie:
De volgende stappen, zoals beschreven, zijn van cruciaal belang en moeten worden gevolgd om een adequate voorbereiding van het product te garanderen.

Altijd aseptische technieken toepassen.

- (1) Plaats de injectieflacon in een geschikt afschermend omhulsel en desinfecteer het rubber septum met behulp van het bijgeleverde tissues.
- (2) Steek een steriele naald (de beluchtingsnaald, zie opmerking a) door het rubberen septum. Spuit met behulp van een afgeschermd, steriele 10 ml injectiespuit de gewenste hoeveelheid natriumpertechneaat (^{99m}Tc) Injectie Ph. Eur. (op de juiste manier verdund met 0,9% natriumchloride Injectie BP) in de afgeschermd flacon (zie opmerkingen 2 tot 4). Voordat de injectiespuit uit de flacon wordt verwijderd, dient 5 ml van het zich boven de oplossing bevindende gas te worden weggezogen. (zie opmerking e). Verwijder de beluchtingsnaald. Schud de flacon om ervoor te zorgen dat het poeder geheel is opgelost.
- (3) Incubatie gedurende 15 minuten bij kamertemperatuur.
- (4) Gedurende deze tijd dient de totale activiteit gemeten te worden, het gebruikersetiket te worden ingevuld en op de flacon te worden aangebracht.
- (5) Bewaar de gereconstitueerde injectievloeistof bij een temperatuur beneden 25°C, niet in de vriezer bewaren en gebruik de injectievloeistof binnen 12 uur na bereiding. Verwijder ongebruikt materiaal en container via de geautoriseerde weg.

Opmerkingen:

- (a) Gebruik een naald van het formaat 19G tot 26G.
- (b) Het natriumpertechneaat (^{99m}Tc) injectie Ph. Eur. dat voor de oplossing wordt gebruikt, dient minder dan 5ppm aluminium te bevatten.
- (c) De hoeveelheid verdunde natriumpertechneaat (^{99m}Tc) injectievloeistof Ph. Eur. die aan de flacon wordt toegevoegd, moet tussen de 4 en 8 ml liggen.

- (d) De radioactieve concentratie van de verdunde natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) injectie Ph. Eur. mag niet meer bedragen dan 1,5 GBq/ml wanneer de oplossing aan de flacon wordt toegevoegd.
- (e) Voor de bereiding van volumes groter dan 6ml is de overblijvende ruimte boven in de flacon kleiner dan de 5ml toegevoegde lucht. In die gevallen is het verwijderen van een volume van 5 ml gas voldoende om te garanderen dat alle bovenstaande ruimte is vervangen door lucht.
- (f) De pH-waarde van de bereide injectie ligt tussen 7,5-9,0.

Kwaliteitscontrole:

Radiochemische zuiverheid (RCP) door oplopende chromatografie op TLC-SA (methode 1).

Apparatuur en elutiemiddel

- (1) Glass Microfiber Chromatography Papier geïmpregneerd met kiezelzuur (GMCP-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 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 Chromatography Papier geïmpregneerd met kiezelzuur (GMCP-SA) TLC strook met een potloodstreep op 3 cm afstand vanaf de bodem en op 15 cm afstand van de potloodstreep met een inktpen. 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 1ml 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:

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

Opmerking: Vrijgekomen (^{99m}Tc) pertechtenaat loopt naar het bovenste deel van de strook. (^{99m}Tc)-tetrafosmine loopt naar het middengedeelte van de strook. Gereduceerde gehydrolyseerde (^{99m}Tc) en mogelijke hydrofiele onzuiverheden van de complexe verbinding blijven op het startpunt in het onderste deel van de strook.

Gebruik het materiaal niet wanneer de radiochemische zuiverheid minder dan 90% bedraagt.

Vereenvoudigde chromatografische procedure voor snelle kwaliteitscontrole (methode 2):

Apparatuur en elutiemiddel

- (1) Solid Phase Extraction (SPE) C18-cartridge (360 mg sorbens, 55 - 105 μm deeltjesgrootte, bijvoorbeeld Waters Sep-Pak® of equivalent)
- (2) 3 x 10 ml Injectieflacons en doppen, met label "A", "B" en C
- (3) Loodpotten
- (4) 0,9% natriumchloride
- (5) Ethanol
- (6) Dosiskalibrator

Methode

Opmerking: alle laadstappen (monster en oplosmiddelen) moeten worden uitgevoerd met behulp van een langzame stroomsnelheid (dat wil zeggen druppel voor druppel aanbrengen van de mobiele fase). Als de stroom te hoog is, kunnen componenten onvoldoende interageren met de stationaire fase, wat een onnauwkeurig resultaat voor radiochemische zuiverheid zal geven.

1. Plaats de cartridge in de juiste richting (korte uiteinde naar boven gericht) in een klemstand en plaats achter een geschikte loodafscherming.
2. Plaats de flacon met het label 'A' onder de cartridge als een verzamelflacon
3. Bereid de stationaire fase door te spoelen met 2 ml 0,9% natriumchloride en verzamelt het eluaat in flacon 'A'.
4. Laad voorzichtig 25 - 50 μL van het preparaat op de kolom.
5. Elueer de Kolom met 2 ml 0,9% natriumchloride en vang het eluaat op in flacon 'A'
6. Sluit de flacon 'A' en plaats deze in een afgeschermd container. sluit en bewaar voor meting.
7. Plaats flacon 'B' onder de kolom als een verzamelflacon.
8. Elueer de kolom met 5 ml ethanol en vang het eluaat op in flacon 'B'.
9. Sluit flacon 'B' en plaats deze in een afgeschermd container. sluit en bewaar voor meting.
10. Verwijder de SPE-cartridge met behulp van een pincet en plaats deze in de flacon 'C' en vervolgens plaats deze in een afgeschermd container. Sluit en bewaar voor meting
11. Meet de activiteit van elk van de flesjes met label A tot C met behulp van een dosiskalibrator. Onder de gebruikte testomstandigheden:
 - Vrij $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ (pertschetaat) wordt uit de kolom geëluëerd met 2 ml 0,9% natriumchloride (flacon A)
 - ^{99m}Tc - tetrafosmine blijft in de stationaire fase en wordt geëluëerd met 5 ml ethanol (flacon B)
 - gereduceerd gehydrolyseerd ^{99m}Tc (RHT) en hydrofiele onzuiverheden blijven op de kolom achter (flacon C)
12. Bereken het % ^{99m}Tc -tetrafosmine als volgt:

$$\% \text{ RCP } (^{99m}\text{Tc}\text{-tetrafosmine}) = \frac{\text{Activiteit in flacon B}}{\text{Som van de activiteit in flacon A + B + C}} \times 100$$

13. Gebruik geen materiaal als de radiochemische zuiverheid minder dan 90% is.