

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Technescan MAG3, 1 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg betiatide.
Het radionuclide maakt geen deel uit van deze kit.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. Poeder voor oplossing voor injectie. Gebroken wit tot lichtgeel lyofilisaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.
Na reconstitutie en merken met een natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) oplossing kan het bekomen diagnostisch middel, technetium (^{99m}Tc) mertiatide, worden gebruikt voor de evaluatie van nefrologische en urologische aandoeningen; met name voor onderzoek van de morfologie, perfusie en functie van de nieren en de karakterisering van de urine-uitstroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen activiteit voor volwassenen met een gewicht van 70 kg is 40 tot 200 MBq, afhankelijk van de te bestuderen pathologie en de te gebruiken methode. Toediening van andere activiteiten kan gerechtvaardigd zijn. Voor onderzoek van de renale bloedstroom of het transport door de ureters zijn meestal hogere doses nodig dan voor onderzoek van het intrarenale transport, terwijl voor renografie weer een lagere activiteit nodig is dan voor sequentiële scintigrafie.

Ouderen

Er is geen speciaal doseringsschema nodig voor de oudere patiënt.

Nierfunctiestoornis

Zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit is vereist aangezien bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en jongeren moet zorgvuldig worden afgewogen, op basis van de klinische noodzaak en de baten-risicoverhouding in deze patiëntengroep. De aan kinderen en jongeren toe te dienen activiteit wordt berekend volgens de doseringskaart van de European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016) met behulp van onderstaande formule:

Toe te dienen activiteit A[MBq] = activiteit op baseline (van 11,9 MBq) x vermenigvuldigingsfactor

De toe te dienen activiteiten worden vermeld in de volgende tabel:

| Gewicht (kg) | Activiteit (MBq) | Gewicht (kg) | Activiteit (MBq) | Gewicht (kg) | Activiteit (MBq) |
|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| 3 | 15 | 22 | 36 | 42 | 52 |
| 4 | 15 | 24 | 38 | 44 | 54 |
| 6 | 18 | 26 | 40 | 46 | 55 |
| 8 | 20 | 28 | 41 | 48 | 57 |
| 10 | 23 | 30 | 43 | 50 | 58 |
| 12 | 26 | 32 | 45 | 52 - 54 | 60 |
| 14 | 28 | 34 | 46 | 56 - 58 | 62 |
| 16 | 30 | 36 | 48 | 60 - 62 | 65 |
| 18 | 32 | 38 | 50 | 64 - 66 | 67 |
| 20 | 34 | 40 | 51 | 68 | 69 |

Bij zeer jonge kinderen is een minimale dosis van 15 MBq nodig voor beeldvorming van voldoende kwaliteit.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen voor diagnostische onderzoeken

Voor een differentiële diagnose van nefrologische en urologische aandoeningen wordt soms een diureticum of ACE-remmer (ACE = angiotensine-converterend enzyme) toegediend tijdens de diagnostische procedure.

Wijze van toediening

Flacon voor meervoudige dosering.

Voor intraveneuze injectie.

Dit geneesmiddel moet gereconstitueerd worden voordat het aan de patiënt wordt toegediend.

Voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Verkrijgen van beelden

Het scintigrafisch onderzoek zal in het algemeen onmiddellijk na toediening uitgevoerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor één van de bestanddelen van het radioactief gemerkte product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is een kans op overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als overgevoeligheid of een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en indien nodig moet een intraveneuze behandeling worden gestart. Om in noodgevallen onmiddellijk te kunnen handelen, dienen de noodzakelijke medische producten en apparatuur zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur direct beschikbaar te zijn.

Rechtvaardiging van de persoonlijke baten en risico's

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling te rechtvaardigen zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet altijd de laagst mogelijke dosis zijn waarmee de diagnostische informatie kan worden verkregen.

Nierfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de baten-risicoverhouding zorgvuldig worden afgewogen, aangezien een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is.

Pediatrie patiënten

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

Zorgvuldige afweging van de indicatie is noodzakelijk, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk te plassen, om straling te beperken.

Na de toediening

Na de procedure hoeft nauw contact met baby's en zwangere vrouwen niet te worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Flowmeting

Het middel is niet geschikt voor de exacte monitoring van de effectieve renale plasmastroom of de effectieve renale bloedstroom bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Uitscheiding via de galblaas

Kleine hoeveelheden van met technetium (^{99m}Tc) gemerkte onzuiverheden kunnen aanwezig zijn en/of worden gevormd tijdens het merkingsproces. Aangezien sommige van deze onzuiverheden naar de lever gedistribueerd en via de galblaas uitgescheiden worden, kunnen ze de late fase (na 30 minuten) van een dynamisch nieronderzoek beïnvloeden, als gevolg van de overlap van nier en lever in het gebied van interesse.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Omgevingsrisico's

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsrisico's, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor technetium (^{99m}Tc)-mertiatide is niet beschreven dat het interageert met middelen die vaak worden voorgeschreven aan patiënten bij wie bovengenoemde onderzoeken nodig zijn (bijv. antihypertensiva en geneesmiddelen gebruikt ter behandeling en voorkoming van afstoting bij orgaantransplantatie). Maar soms wordt tevens een enkele dosis van een diureticum of ACE-remmer toegediend voor de differentiële diagnose van nefrologische en urologische aandoeningen.

Alle middelen die invloed hebben op de renale bloedstroom (bijv. acetylsalicylzuur) of op de renale tubulaire uitscheiding (bijv. toegediend contrastmiddel, probenecid, hydrochloorthiazide, NSAID's zoals diclofenac, sulfonamiden) kunnen de renale tubulaire uitscheiding verstoren en daardoor de klaring van technetium (^{99m}Tc)-mertiatide beïnvloeden.

Calciumantagonisten kunnen een fout-positief resultaat geven voor een met captopril uitgevoerd renogram. Deze geneesmiddelen moeten worden gestaakt alvorens renografie met captopril uit te voeren, en artsen dienen zich bewust te zijn van deze mogelijke interactie zodra een bilaterale symmetrische nierfunctiedaling wordt gezien op een renogram met gebruik van captopril.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer het nodig is een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk vast te stellen of ze al dan niet zwanger is. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. Indien wordt getwijfeld over een zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, een erg onregelmatige cyclus heeft, etc.), moeten alternatieve methoden zonder ioniserende straling (als die er zijn) worden aangeboden aan de patiënt.

Zwangerschap

Procedures met radionucliden die bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, brengen met zich mee dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap mogen slechts noodzakelijke onderzoeken worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel duidelijk opweegt tegen het door de moeder en haar foetus gelopen risico.

Borstvoeding

Vóór de toediening van een radiofarmacon aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden afgewogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld totdat de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en wat met het oog op de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk het meest geschikte radiofarmacon is.

Natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) wordt uitgescheiden in de moedermelk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding minimaal 4 uur na injectie worden onderbroken en de afgekolde melk van deze periode worden weggegooid.

Nauw contact met baby's hoeft niet te worden beperkt tijdens deze periode.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke schadelijke effecten van Technescan MAG3 op de vruchtbaarheid.

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

Technescan MAG3 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontwikkelen van erfelijke afwijkingen. Aangezien bij de maximaal aanbevolen activiteit van 200 MBq de effectieve dosis 1,4 mSv is, is de kans dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting klein.

Informatie over bijwerkingen is beschikbaar uit spontane meldingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel staan de bijwerkingen ingedeeld naar de systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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).

| MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC) | Bijwerkingen | Frequentie |
|--|---|-------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie (bijv. urticaria, zwelling van de oogleden, hoesten, misselijkheid, braken) | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vasovagale reacties (bijv. toevallen, dyspneu, blozen, hoofdpijn, gelaatsoedeem, pijn, abnormaal gevoel, duizeligheid, hypotensie, tachycardie) | Niet bekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Reacties op de injectieplaats (bijv. huiduitslag, pijn, zwelling) | Niet bekend |

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website:

www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Het risico op een overdosis technetium (^{99m}Tc)-mertiatide is vooral theoretisch en zou dan waarschijnlijk leiden tot overmatige blootstelling aan straling.

In geval van toediening van een stralingsoverdosis met Technescan MAG3 dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis daar waar mogelijk te worden verlaagd door het radionuclide door middel van geforceerde diurese en frequente lediging van de blaas uit het lichaam te verwijderen. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die toegepast werd te bepalen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaca voor het renaal systeem, formuleringen van technetium (^{99m}Tc). ATC-code: V09CA03.

Farmacodynamische effecten

In de chemische concentratie die voor diagnostisch onderzoek wordt gebruikt, lijkt technetium (^{99m}Tc)-mertiatide geen farmacodynamische activiteit te vertonen.

Door de activiteit in de nieren te meten kan voor beide nieren afzonderlijk de renale bloedstroom, intrarenale tubulaire passagetijden en uitscheiding via de uitstroomroutes worden vastgelegd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Technetium (^{99m}Tc)-mertiatide heeft een relatief hoge bindingsaffiniteit met plasmaeiwitten, maar deze binding is omkeerbaar en technetium (^{99m}Tc)-mertiatide wordt snel door de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Na intraveneuze injectie wordt technetium (^{99m}Tc)-mertiatide snel door de nieren uit het bloed geklaard, voornamelijk via tubulaire uitscheiding. Glomerulaire filtratie is verantwoordelijk voor 11% van de totale klaring. Bij een normale nierfunctie is na 30 minuten 70% van de toegediende dosis in de urine uitgescheiden en na 3 uur is dit >95%. Deze percentages zijn wel afhankelijk van de pathologie van de nieren en het urogenitaal systeem.

Halfwaardetijd

Technetium-99m (^{99m}Tc) heeft een fysische halfwaardetijd van 6,01 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologieonderzoeken met muizen werd na enkelvoudige intraveneuze injecties van respectievelijk 1,43 en 14,3 mg/kg geen sterfte waargenomen. Deze dosis komt overeen met ongeveer 1000 keer de maximale dosis bij mensen. Er werd geen toxiciteit waargenomen bij een herhaalde dosering van 0,43 mg/kg/dag gedurende 14 dagen bij ratten. Dit middel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening. Er zijn geen mutagene effecten waargenomen. Langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumtartraatdihydraat
Tinchloridedihydraat

Zoutzuur (voor pH-instelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

1 jaar

Na radioactief merken: 8 uur. Na radioactief merken beneden 25°C bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C -8°C).

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

Na radioactief merken moet het radioactieve geneesmiddel opgeslaan worden overeenkomstig de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (type I, Ph. Eur.) van 10 ml, afgesloten met een rubberen stop en verzegeld met een aluminium krimp dop.

Verpakkingsgrootte: vijf injectieflacons, in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen door daartoe bevoegde personen in specifieke klinische omstandigheden in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, gebruik, transport en vernietiging ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instanties.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen van zowel de beveiliging tegen straling als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De juiste aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is alleen bedoeld voor de bereiding van technetium (^{99m}Tc) mertiatide en mag niet rechtstreeks, zonder de voorbereidende procedure, aan een patiënt worden toegediend.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel, zie rubriek 12.

Het middel mag het niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding blijkt dat de injectieflacon al eerder geopend is geweest.

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op besmetting met het middel en bestraling van de gebruikers wordt geminimaliseerd. Adequate stralingsafscherming is verplicht.

De inhoud van de kit is vóór de reconstitutie is niet radioactief. Maar na het toevoegen van natriumpertechnaat (^{99m}Tc) moet het eindproduct adequaat worden afgeschermd.

Het gebruik van radioactieve geneesmiddelen levert een risico op voor derden in de vorm van besmetting of uitwendige straling via gemorste urine, braaksel, enz. Daarom moeten voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

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

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

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE153851

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/02/1991

Datum van laatste verlenging: 14/12/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023

Datum van goedkeuring 12/2023.

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift**11. DOSIMETRIE**

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd door een $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator en valt uiteen onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halveringstijd van 6,01 uur tot technetium (^{99}Tc), dat door zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar zo goed als stabiel kan worden beschouwd.

De gegevens in onderstaande tabel komen uit de ICRP-publicatie 128 en zijn berekend met de volgende veronderstellingen:

- In een normaal geval: na intraveneuze toediening van Technescan MAG3 wordt de stof snel verdeeld in het extracellulair weefsel en volledig geëxcreteerd door het renale systeem (nier-blaas). De totale lichaamsretentie wordt beschreven als een tri-exponentiële functie (Stabin et al., 1992). De renale transitijd wordt verondersteld 4 minuten te zijn.
- Wanneer de renale functie bilateraal verminderd is, wordt ervan uitgegaan dat de klaringssnelheid maar één tiende is van normaal en dat de renale transit verhoogd is tot 20 minuten, en dat een fractie van 4% wordt opgenomen in de lever.
- Als een voorbeeld van een acute unilaterale nierblokkade, wordt ervan uitgegaan dat een fractie van 50% van het toegediend radioactief geneesmiddel wordt opgenomen door één nier en traag wordt vrijgegeven aan het bloed met een halfwaardetijd van 5 dagen. Daarna wordt het geëxcreteerd door de andere normaal functionerende nier.

Geabsorbeerde doses: ^{99m}Tc -MAG3 (normale nierfunctie)

| Orgaan | Geabsorbeerde dosis per toegediende hoeveelheid activiteit (mGy/MBq) | | | | |
|-----------------------|--|-----------|-----------|----------|----------|
| | Volwassene | 15-jarige | 10-jarige | 5-jarige | 1-jarige |
| Bijnierklieren | 0,00039 | 0,00051 | 0,00082 | 0,0012 | 0,0025 |
| Botoppervlak | 0,0013 | 0,0016 | 0,0021 | 0,0024 | 0,0043 |
| Hersenen | 0,0001 | 0,00013 | 0,00022 | 0,00035 | 0,00061 |
| Borsten | 0,00010 | 0,00014 | 0,00024 | 0,00039 | 0,00082 |
| Galblaaswand | 0,00057 | 0,00087 | 0,0020 | 0,0017 | 0,0028 |
| Spijsverteringskanaal | | | | | |
| Maagwand | 0,00039 | 0,00049 | 0,00097 | 0,0013 | 0,0025 |
| Dunne darmwand | 0,0023 | 0,0030 | 0,0042 | 0,0046 | 0,0078 |
| Dikke darmwand | 0,0034 | 0,0043 | 0,0059 | 0,0060 | 0,0098 |

| | | | | | |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| (ULI | 0,0017 | 0,0023 | 0,0034 | 0,0040 | 0,0067) |
| (LLI | 0,0057 | 0,0070 | 0,0092 | 0,0087 | 0,014) |
| Hartwand | 0,00018 | 0,00024 | 0,00037 | 0,00057 | 0,0012 |
| Nieren | 0,0034 | 0,0042 | 0,0059 | 0,0084 | 0,015 |
| Lever | 0,00031 | 0,00043 | 0,00075 | 0,0011 | 0,0021 |
| Longen | 0,00015 | 0,00021 | 0,00033 | 0,00050 | 0,0010 |
| Spiere | 0,0014 | 0,0017 | 0,0022 | 0,0024 | 0,0041 |
| Oesofagus | 0,00013 | 0,00018 | 0,00028 | 0,00044 | 0,00082 |
| Ovaria | 0,0054 | 0,0069 | 0,0087 | 0,0087 | 0,0140 |
| Pancreas | 0,00040 | 0,00050 | 0,00093 | 0,0013 | 0,0025 |
| Beenmerg | 0,00093 | 0,0012 | 0,0016 | 0,0015 | 0,0021 |
| Huid | 0,00046 | 0,00057 | 0,00083 | 0,00097 | 0,0018 |
| Milt | 0,00036 | 0,00049 | 0,00079 | 0,0012 | 0,0023 |
| Testikels | 0,0037 | 0,0053 | 0,0081 | 0,0087 | 0,016 |
| Thymus | 0,00013 | 0,00018 | 0,00028 | 0,00044 | 0,00082 |
| Schildklier | 0,00013 | 0,00016 | 0,00027 | 0,00044 | 0,00082 |
| Blaaswand | 0,11 | 0,14 | 0,17 | 0,18 | 0,32 |
| Uterus | 0,012 | 0,014 | 0,019 | 0,019 | 0,031 |
| Overige organen | 0,0013 | 0,0016 | 0,0021 | 0,0022 | 0,0036 |
| Effectieve dosis | 0,0070 | 0,0090 | 0,012 | 0,012 | 0,022 |
| (mSv/MBq) | | | | | |

De blaaswand draagt bij aan tot 80% van de effectieve dosis.

Effectieve dosis als de urineblaas gelegeerd is 1 of 0,5 uur na toediening:

| | | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 uur | 0,0025 | 0,0031 | 0,0045 | 0,0064 | 0,0064 |
| 30 min. | 0,0017 | 0,0021 | 0,0029 | 0,0039 | 0,0068 |

De effectieve dosis na toediening van een activiteit van 200 MBq aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 1,4 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 200 MBq bedraagt de gebruikelijke stralingsdosis voor het doelorgaan (nieren) 0,68 mGy en de gebruikelijke stralingsdosis voor het kritische orgaan (blaaswand) 22 mGy.

Geabsorbeerde doses: ^{99m}Tc-MAG3 (afwijkende nierfunctie)

| Orgaan | Geabsorbeerde dosis per toegediende hoeveelheid activiteit (mGy/MBq) | | | | |
|-----------------------|--|-----------|-----------|----------|----------|
| | Volwassene | 15-jarige | 10-jarige | 5-jarige | 1-jarige |
| Bijnierklieren | 0,0016 | 0,0021 | 0,0032 | 0,0048 | 0,0086 |
| Botoppervlak | 0,0022 | 0,0027 | 0,0038 | 0,0050 | 0,0091 |
| Hersenen | 0,00061 | 0,00077 | 0,0013 | 0,0020 | 0,0036 |
| Borsten | 0,00054 | 0,00070 | 0,0011 | 0,0017 | 0,0032 |
| Galblaaswand | 0,0016 | 0,0022 | 0,0038 | 0,0046 | 0,0064 |
| Spijsverteringskanaal | | | | | |
| Maagwand | 0,0012 | 0,0015 | 0,0026 | 0,0035 | 0,0061 |
| Dunne darmwand | 0,0027 | 0,0035 | 0,0050 | 0,0060 | 0,010 |
| Dikke darmwand | 0,0035 | 0,0044 | 0,0061 | 0,0069 | 0,011 |
| (ULI | 0,0022 | 0,0030 | 0,0043 | 0,0056 | 0,0093) |
| (LLI | 0,0051 | 0,0063 | 0,0085 | 0,0086 | 0,014) |
| Hartwand | 0,00091 | 0,0012 | 0,0018 | 0,0027 | 0,0048 |
| Nieren | 0,014 | 0,017 | 0,024 | 0,034 | 0,059 |
| Lever | 0,0014 | 0,0018 | 0,0027 | 0,0038 | 0,0066 |
| Longen | 0,00079 | 0,0011 | 0,0016 | 0,0024 | 0,0045 |
| Spiere | 0,0017 | 0,0021 | 0,0029 | 0,0036 | 0,0064 |
| Oesofagus | 0,00074 | 0,00097 | 0,0015 | 0,0023 | 0,0041 |
| Ovaria | 0,0049 | 0,0063 | 0,0081 | 0,0087 | 0,014 |
| Pancreas | 0,0015 | 0,0019 | 0,0029 | 0,0043 | 0,0074 |
| Beenmerg | 0,0015 | 0,0019 | 0,0026 | 0,0031 | 0,0050 |
| Huid | 0,00078 | 0,00096 | 0,0015 | 0,0020 | 0,0038 |
| Milt | 0,0015 | 0,0019 | 0,0029 | 0,0043 | 0,0074 |
| Testikels | 0,0034 | 0,0047 | 0,0071 | 0,0078 | 0,014 |

| | | | | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| Thymus | 0,00074 | 0,00097 | 0,0015 | 0,0023 | 0,0041 |
| Schildklier | 0,00073 | 0,00095 | 0,0015 | 0,0024 | 0,0044 |
| Blaaswand | 0,083 | 0,11 | 0,13 | 0,13 | 0,23 |
| Uterus | 0,010 | 0,012 | 0,016 | 0,016 | 0,027 |
| Overige organen | 0,0017 | 0,0021 | 0,0028 | 0,0034 | 0,0060 |
| Effectieve dosis (mSv/MBq) | 0,0061 | 0,0078 | 0,010 | 0,011 | 0,019 |

De effectieve dosis na toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 200 MBq aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 1,22 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 200 MBq bedraagt de gebruikelijke stralingsdosis voor het doelorgaan (nieren) 2,8 mGy en de gebruikelijke stralingsdosis voor het kritische orgaan (blaaswand) 16,6 mGy.

Geabsorbeerde doses: ^{99m}Tc-MAG3 (acute eenzijdige nierblokkade)

| Orgaan | Geabsorbeerde dosis per toegediende hoeveelheid activiteit (mGy/MBq) | | | | |
|---------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Volwassene | 15-jarige | 10-jarige | 5-jarige | 1-jarige |
| Bijnierklieren | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,032 | 0,055 |
| Botoppervlak | 0,0031 | 0,0040 | 0,0058 | 0,0084 | 0,017 |
| Hersenen | 0,00011 | 0,00014 | 0,00023 | 0,00039 | 0,00075 |
| Borsten | 0,00038 | 0,00051 | 0,0010 | 0,0016 | 0,0030 |
| Galblaaswand | 0,0062 | 0,0073 | 0,010 | 0,016 | 0,023 |
| Spijsverteringskanaal | | | | | |
| Maagwand | 0,0039 | 0,0044 | 0,0070 | 0,0093 | 0,012 |
| Dunne darmwand | 0,0043 | 0,0055 | 0,0085 | 0,012 | 0,019 |
| Dikke darmwand | 0,0039 | 0,0050 | 0,0072 | 0,0092 | 0,0015 |
| (ULI | 0,0040 | 0,0051 | 0,0076 | 0,010 | 0,016) |
| (LLI | 0,0038 | 0,0048 | 0,0067 | 0,0082 | 0,013) |
| Hartwand | 0,0013 | 0,0016 | 0,0027 | 0,0040 | 0,0061 |
| Nieren | 0,20 | 0,24 | 0,33 | 0,47 | 0,81 |
| Lever | 0,0044 | 0,0054 | 0,0081 | 0,011 | 0,017 |
| Longen | 0,0011 | 0,0016 | 0,0025 | 0,0039 | 0,0072 |
| Spielen | 0,0022 | 0,0027 | 0,0037 | 0,0051 | 0,0089 |
| Oesofagus | 0,00038 | 0,00054 | 0,00085 | 0,0015 | 0,0025 |
| Ovaria | 0,0038 | 0,0051 | 0,0071 | 0,0092 | 0,015 |
| Pancreas | 0,0074 | 0,0090 | 0,013 | 0,018 | 0,029 |
| Beenmerg | 0,0030 | 0,0036 | 0,0050 | 0,0060 | 0,0083 |
| Huid | 0,00082 | 0,0010 | 0,0015 | 0,0022 | 0,0042 |
| Milt | 0,0098 | 0,012 | 0,018 | 0,026 | 0,040 |
| Testikels | 0,0020 | 0,0029 | 0,0045 | 0,0050 | 0,0098 |
| Thymus | 0,00038 | 0,00054 | 0,00085 | 0,0015 | 0,0023 |
| Schildklier | 0,00017 | 0,00023 | 0,00045 | 0,00092 | 0,00160 |
| Blaaswand | 0,056 | 0,071 | 0,091 | 0,093 | 0,17 |
| Uterus | 0,0072 | 0,0087 | 0,012 | 0,013 | 0,022 |
| Overige organen | 0,0021 | 0,0026 | 0,0036 | 0,0047 | 0,0080 |
| Effectieve dosis (mSv/MBq) | 0,010 | 0,012 | 0,017 | 0,022 | 0,038 |

De effectieve dosis na toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 200 MBq aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 2,0 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 200 MBq bedraagt de gebruikelijke stralingsdosis voor het doelorgaan (nieren) 40 mGy en de gebruikelijke stralingsdosis voor het kritische orgaan (blaaswand) 11,2 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. De flacon mag niet geopend worden. Voor het aanprikken van de injectieflacon moet de stop worden gedesinfecteerd. De oplossing moet via de stop worden opgetrokken met een spuit voor enkelvoudige dosering voorzien van geschikte

stralingsafscherming en een steriele wegwerpnaald, óf met behulp van een goedgekeurd automatisch toedieningssysteem.

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

De inhoud van de injectieflacon moet worden gemerkt met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing. Na reconstitutie wordt na verhitting het diagnostische middel technetium (^{99m}Tc)-mertiatische verkregen. De vorming van gemerkte onzuiverheden is minimaal bij gebruik van een eluaat met een zo klein mogelijk volume. Daarom moet het merken worden uitgevoerd met een eluaat met een zo hoog mogelijke radioactieve concentratie. Er mogen alleen eluaten worden gebruikt die niet langer dan 24 uur geleden door elutie zijn verkregen uit een (^{99m}Tc)-generator. Bovendien mogen alleen eluaten worden gebruikt die zijn verkregen uit een (^{99m}Tc)-generator die minder dan een week ervoor in gebruik genomen is. Voor verdunning van het preparaat moet natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml worden gebruikt. Na reconstitutie en merken kan de oplossing voor een of meerdere toedieningen worden gebruikt.

Bereidingswijze

Elueer een (^{99m}Tc)-generator in een volume van 5 ml, volgens de gefractioneerde elutietechniek en volg daarbij de gebruiksaanwijzing voor de generator. Gebruik maximaal 3 ml eluaat. De gewenste hoeveelheid (^{99m}Tc), met een maximum van 2960 MBq, moet met een natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) worden verdund tot een volume van 10 ml. Voeg deze oplossing toe aan een injectieflacon Technescan MAG3. Gebruik hiervoor een dunne naald (20 G of hoger), zodat de insteekopening zich weer sluit. Dit voorkomt dat tijdens de nog volgende stappen van verhitten en afkoelen water in de injectieflacon komt.

Verhit de injectieflacon onmiddellijk gedurende 10 minuten in een op 120°C voorverwarmd verwarmingsblok of bad met kokend water. Tijdens het verhitten dient de injectieflacon rechtop te staan om te voorkomen dat metaalsporen van de rubberen stop het merkingsproces ongunstig beïnvloeden. Koel de injectieflacon in koud water af tot kamertemperatuur. Het preparaat is hierna klaar voor toediening. Zo nodig kan het worden verdund met natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml).

Het met technetium (^{99m}Tc) mertiatische preparaat kan tot 8 uur na voltooiing van de verhittingsstap gebruikt worden.

Eigenschappen van het product na merken:

Heldere tot licht opalescente, kleurloze, waterige oplossing.

pH: 5,0-6,0

Osmolaliteit: licht hypertoon

Voorzorgsmaatregel tijdens het merken

Ter controle op contaminatie van de flaconinhoud tijdens het verhitten en afkoelen wordt geadviseerd een geschikt kleurmiddel aan de beide waterbaden toe te voegen (bijv. methyleenblauw met een eindconcentratie van 1% of natriumfluoresceïne met een eindconcentratie van 0,1%). Het gemerkte product dient voor gebruik gecontroleerd te worden (met inachtneming van afdoende radiologische beschermende maatregelen).

Instructies voor kwaliteitscontrole

De volgende methodes kunnen worden toegepast:

1. HPLC-methode:

De radiochemische zuiverheid van het gemerkte product kan worden bepaald door middel van HPLC (high-performance liquid chromatography) met een geschikte detector op een RP18-kolom van 25 cm, flowsnelheid 1,0 ml/min. Mobiele fase A is een mengsel van fosfaatoplossing (1,36 g KH_2PO_4 ; de pH is op 6 gebracht met NaOH van 0,1 M) en ethanol in de verhouding 93:7. Mobiele fase B is een mengsel van water en methanol in de verhouding 1:9.

Gebruik een gradiënt-elutieprogramma met de volgende parameters:

| Tijd (min) | Flow (ml/min) | %A | %B |
|------------|---------------|-----|-----|
| 10 | 1 | 100 | 0 |
| 15 | 1 | 0 | 100 |

De technetium (^{99m}Tc) mertiatische piek verschijnt aan het eind van de passage van mobiele fase A.

Het injectievolume is 20 µl en de totale telsnelheid per kanaal mag niet meer dan 30.000 zijn.

Vereisten:

| | T = 0 | na 8 uur |
|--|---------|----------|
| Technetium (^{99m} Tc) mertiatide | ≥ 95,0% | ≥ 94,0% |
| Totale frontfracties | ≤ 3,0% | ≤ 3,0% |
| Methanolfractie | ≤ 4,0% | ≤ 4,0% |

2. Vereenvoudigde Sep-Pak snelle procedure.

De methode kan worden gebruikt als alternatief voor de hierboven beschreven methode. Het doel van deze methode is het controleren van de merkingsprocedure uitgevoerd door de gebruiker in het ziekenhuis.

De methode is gebaseerd op het gebruik van cartridges, die op grote schaal worden gebruikt voor de voorbehandeling van een monster van waterige oplossingen voor chromatografie.

Materiaal:

- 1 ml en 10 ml spuit
- Waters' Sep-Pak C18 Plus Short-cartridge, 360 mg sorptiemiddel per cartridge; productnummer WAT020515
- Absolute ethanol
- 0,001 M zoutzuur (HCl)
- Ethanol/fysiologisch zout (ethanol - natriumchloride-oplossing 9 g/l [ratio 1:1 v/v])

Stapsgewijze procedure:

De cartridge (bv. Sep-Pak C18 Plus Short) wordt gewassen met 10 ml absolute ethanol, gevolgd door 10 ml 0,001 M HCl. Achtergebleven restanten van de oplossingen worden verwijderd met 5 ml lucht.

De technetium (^{99m}Tc)-mertiatide-oplossing (0,1 ml) wordt op de cartridge gebracht. Het is belangrijk dat de kolom tijdens de verschillende stappen niet uitdroogt. Elueer druppelsgewijs met 10 ml 0,001 M HCl en verzamel het eluaat. Het eerste eluaat bevat alle hydrofiele onzuiverheden.

Elueer de cartridge vervolgens druppelsgewijs met 10 ml van een oplossing van ethanol/fysiologisch zout (1:1 v/v). Dit tweede eluaat bevat technetium (^{99m}Tc)-mertiatide. De cartridge bevat alle niet-elueerbare onzuiverheden.

Berekening van radiochemische zuiverheid/onzuiverheden:

Neem de gecombineerde geëluëerde radioactiviteit plus de cartridge als 100%.

$$\text{Radiochemische zuiverheid} = \frac{\text{Activiteit 2}^{\text{de}} \text{ eluaat} \times 100\%}{\text{Gecombineerde geëluëerde activiteit (1}^{\text{ste}} + 2^{\text{de}} \text{ eluaat) + cartridge}}$$

$$\text{Radiochemische onzuiverheden} = \frac{\text{Activiteit (1}^{\text{ste}} \text{ eluaat of cartridge)} \times 100\%}{\text{Gecombineerde geëluëerde activiteit (1}^{\text{ste}} + 2^{\text{de}} \text{ eluaat) + cartridge}}$$

Vereisten:

| | T = 0 | na 8 uur |
|---|--------|----------|
| Technetium (^{99m} Tc)-mertiatide (2 ^{de} eluaat) | ≥94,0% | ≥94,0% |
| Hydrofiele onzuiverheden (1 ^{ste} eluaat) | ≤3,0% | ≤3,0% |
| Niet-elueerbare onzuiverheden (cartridge) | ≤4,0% | ≤4,0% |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Technescan MAG3, 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de bétiatide.
Le radioélément ne fait pas partie de la trousse.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique. Poudre pour solution injectable. Lyophilisat de couleur blanc cassé à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Après reconstitution et radiomarquage par une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de technetium (^{99m}Tc) mertiatide obtenue est destinée à l'évaluation des affections néphrologiques et urologiques notamment pour l'étude de la morphologie, de la perfusion et de la fonction rénale et l'appréciation du drainage des voies urinaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité recommandée se situe entre 40 à 200 MBq en fonction de la pathologie à étudier et de la technique utilisée. L'injection d'autres activités doit être justifiée. Les études de perfusion rénale ou du transit urétéral nécessitent généralement l'administration d'une activité plus élevée que celle utilisée pour les études du transit intra-rénal alors que les rénographies nécessitent une activité plus faible que la scintigraphie séquentielle.

Personnes âgées

Aucun schéma posologique spécial n'est requis pour le patient âgé..

Insuffisance rénale

Une attention particulière doit être portée à l'activité à administrer chez ces patients car une exposition accrue aux radiations est possible.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. Chez l'enfant et l'adolescent, l'activité administrée est calculée conformément aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016) selon la formule suivante :

$A[\text{MBq}] \text{ à administrer} = \text{activité de base (de } 11,9 \text{ MBq)} \times \text{facteur de correction}$

Les activités à administrer sont listées dans le tableau ci-dessous :

| Masse corporelle (kg) | Activité (MBq) | Masse corporelle (kg) | Activité (MBq) | Masse corporelle (kg) | Activité (MBq) |
|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| 3 | 15 | 22 | 36 | 42 | 52 |
| 4 | 15 | 24 | 38 | 44 | 54 |
| 6 | 18 | 26 | 40 | 46 | 55 |
| 8 | 20 | 28 | 41 | 48 | 57 |
| 10 | 23 | 30 | 43 | 50 | 58 |
| 12 | 26 | 32 | 45 | 52 - 54 | 60 |
| 14 | 28 | 34 | 46 | 56 - 58 | 62 |
| 16 | 30 | 36 | 48 | 60 - 62 | 65 |
| 18 | 32 | 38 | 50 | 64 - 66 | 67 |
| 20 | 34 | 40 | 51 | 68 | 69 |

Chez le très jeune enfant, une activité minimale de 15 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité satisfaisante.

Traitements concomitants pour l'examen diagnostique

L'administration d'un diurétique ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) en cours d'examen est parfois nécessaire pour les diagnostics différentiels des affections néphrologiques ou urologiques.

Méthode d'administration

Flacon multidose.

Pour administration par voie intraveineuse.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

La scintigraphie est habituellement réalisée immédiatement après l'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants de la trousse radiopharmaceutique marquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Insuffisance rénale

Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin, car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

Pour toute information relative à une utilisation chez l'enfant, voir rubrique 4.2.

L'indication doit être considérée avec prudence car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Afin de réduire l'exposition aux radiations, le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et doit uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen.

Après l'examen

Il n'est pas nécessaire d'éviter les contacts étroits avec un nourrisson ou une femme enceinte après l'examen.

Mises en garde spécifiques

Mesure du débit

Ce médicament n'est pas adapté au suivi exact du débit plasmatique rénal efficace ou du débit sanguin rénal efficace chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Excrétion biliaire

De faibles quantités d'impuretés marquées au technétium (^{99m}Tc) peuvent être présentes ou se former durant le processus de marquage. Une partie de ces impuretés transite par le foie et est éliminée par voie biliaire, ce qui peut perturber la phase finale de la scintigraphie rénale dynamique (après 30 minutes) en raison de la superposition du foie et du rein dans la région d'intérêt.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Risque environnemental

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le mertiatide technétié (^{99m}Tc) ne présente pas d'interaction connue avec les médicaments habituellement prescrits aux patients qui nécessitent ce type d'examen (comme les antihypertenseurs ou les médicaments utilisés pour traiter ou prévenir le rejet de greffes d'organes). Une dose unique de diurétique ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est parfois utilisée pour le diagnostic différentiel de certaines affections néphrologiques ou urologiques.

Toutes les substances modifiant le débit sanguin rénal (par ex. l'acide acétylsalicylique) ou l'excrétion tubulaire rénale (par ex. les produits de contraste, le probénécide, l'hydrochlorothiazide, les AINS tels que le diclofénac, les sulfamides) peuvent altérer l'excrétion tubulaire rénale et ainsi influencer la clairance du technetium (^{99m}Tc)-mertiatide.

Les antagonistes calciques peuvent être à l'origine de rénogrammes au captopril faux-positifs. Ces médicaments doivent être arrêtés avant une rénographie au captopril. Cette interaction médicamenteuse potentielle doit être considérée si une détérioration bilatérale symétrique de la fonction rénale est observée sur le rénogramme au captopril d'un patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les techniques impliquant l'emploi de radionucléides utilisées chez une femme enceinte impliquent aussi une dose de radiation pour le fœtus. Seuls les examens essentiels doivent donc être effectués pendant la grossesse, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une mère qui allaite, il faut envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement, ou se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié, en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel.

Le pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium est excrété dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est considérée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 4 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Il n'est pas nécessaire d'éviter les contacts étroits avec un nourrisson pendant cette période.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur d'éventuels effets nocifs du Technescan MAG3 sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Technescan MAG3 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement induire des cancers ou développer des anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 1,4 mSv pour l'activité maximale recommandée de 200 MBq, la probabilité que ces effets indésirables surviennent est faible. Les informations sur les effets indésirables sont issues de notifications spontanées.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent $\geq 1/10$; Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; Très rare $< 1/10\ 000$; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de système d'organes | Effets indésirables | Fréquence |
|--|---|--------------|
| Affections du système immunitaire | Réactions d'hypersensibilité incluant l'anaphylaxie (par exemple urticaire, gonflement des paupières, toux, nausées, vomissements) | Indéterminée |
| Affections du système nerveux | Réaction vasovagale (par exemple convulsions, dyspnée, bouffées vasomotrices, céphalées, œdème facial, douleur, sensation anormale, vertiges, hypotension, tachycardie) | Indéterminée |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Réactions au niveau du site d'injection (par exemple éruption cutanée, douleur, gonflement) | Indéterminée |

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Le risque d'une administration excessive de mertiatide technétié (^{99m}Tc) est surtout théorique et principalement dû à une exposition excessive aux rayonnements.

En cas d'exposition excessive aux rayonnements avec Technescan MAG 3, la dose reçue par le patient peut être diminuée en favorisant l'élimination du radionucléide par augmentation de la diurèse avec mictions fréquentes. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été délivrée au patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : radiopharmaceutique diagnostique pour le système rénal, composés de technétium (^{99m}Tc). Code ATC: V09CA03.

Effets pharmacodynamiques

A la concentration chimique utilisée pour les examens de diagnostic, le mertiatide technétié (^{99m}Tc) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

La mesure de l'activité au niveau des reins permet d'enregistrer pour chaque rein le débit sanguin rénal, les temps de transit tubulaire intrarénel et l'excrétion via les voies urinaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Biodistribution

Le technétium(^{99m}Tc) mertiatide se lie fortement aux protéines plasmatiques. Cette liaison est réversible et le technétium(^{99m}Tc) mertiatide est rapidement excrété par les reins.

Élimination

Après injection intraveineuse, le technétium (^{99m}Tc) mertiatide est rapidement éliminé du sang par les reins, principalement par sécrétion tubulaire. La filtration glomérulaire représente 11% de la clairance totale. Avec une fonction rénale normale, 70% de l'activité administrée est excrétée dans les urines après 30 minutes et plus de 95% après 3 heures. Ces derniers pourcentages varient en fonction de la pathologie rénale et du système urogénital.

Demi-vie

Le technétium-99m (^{99m}Tc) a une demi-vie physique de 6,01 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques chez les souris ont montré qu'aucun décès n'a été observé après une seule injection intraveineuse de 1,43 et 14,3 mg/kg, ce qui correspond à environ 1000 fois la dose maximale chez l'homme. Aucune toxicité n'a été observée après administration répétée de 0,43 mg/kg/jour pendant 14 jours chez le rat. Ce médicament n'est pas destiné à une administration régulière ou continue. De même, il n'a pas été rapporté d'effet mutagène. Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tartrate disodique dihydraté
Chlorure stanneux dihydraté
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

1 an

Après marquage, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à utiliser dans les 8 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions de conservation de la trousse après marquage, voir la rubrique 6.3.

Après radiomarquage, le médicament radioactif doit être stocké conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL en verre de type I (Ph. Eur.) fermé par un bouchon en caoutchouc et serti par une capsule d'aluminium.

Présentation : Boîte de 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon doit être utilisé exclusivement pour la préparation de technétium (^{99m}Tc) mertiatide et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir d'abord été soumis à la procédure de radiomarquage.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament, voir rubrique 12.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

L'administration de radiopharmaceutiques doit être réalisée dans des conditions de façon à minimiser le risque de contamination et d'exposition aux radiations du personnel. L'utilisation de protection plombée adéquate est requise.

Avant reconstitution, le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Toutefois, après ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, l'utilisation d'une protection adéquate est requise.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures... Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Malines

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE153851

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 04/02/1991
Date de dernier renouvellement : 14/12/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023
Date d'approbation : 12/2023.

Délivrance: sur prescription médicale

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est obtenu à partir d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant principalement un rayonnement gamma d'une énergie de 140 keV, et selon une période radioactive de 6,01 heures, pour donner du technétium (^{99}Tc) qui, au regard de sa période prolongée de $2,13 \times 10^5$ années, peut être considéré comme quasi-stable.

Les données répertoriées ci-dessous sont issues de la CIPR 128 et sont calculées selon les hypothèses suivantes :

- Dans le cas normal, après administration intraveineuse, Technescan MAG3, est rapidement distribué dans le liquide extracellulaire et entièrement excrété via le système rénal selon le modèle rein-vessie. La rétention corporelle totale est décrite par des fonctions tri-exponentielles (Stabin et al., 1992). Le temps de transit rénal est supposé être de 4 min.
- Lorsque la fonction rénale est altérée bilatéralement, on suppose que la clairance de la substance est d'un dixième de celle du cas normal, que le temps de transit rénal augmente de 20 min, et que 4% sont captées par le foie.
- En cas d'obstruction rénale unilatérale aiguë, on suppose que 50% du produit radiopharmaceutique administré sont absorbés par un rein, lentement libérés dans le sang avec une demi-vie de 5 jours, puis excrétés par l'autre rein, qui est supposé fonctionner normalement.

Doses absorbées : ^{99m}Tc -MAG3 (fonction rénale normale)

| Organe | Doses absorbées par unité d'activité administrée (en mGy/MBq) | | | | |
|-------------------------------|---|---------|---------|---------|---------|
| | Adulte | 15 ans | 10 ans | 5 ans | 1 an |
| Surrénales | 0,00039 | 0,00051 | 0,00082 | 0,0012 | 0,0025 |
| Surfaces osseuses | 0,0013 | 0,0016 | 0,0021 | 0,0024 | 0,0043 |
| Cerveau | 0,0001 | 0,00013 | 0,00022 | 0,00035 | 0,00061 |
| Seins | 0,00010 | 0,00014 | 0,00024 | 0,00039 | 0,00082 |
| Paroi de la vésicule biliaire | 0,00057 | 0,00087 | 0,0020 | 0,0017 | 0,0028 |
| Tube digestif | | | | | |
| Paroi gastrique | 0,00039 | 0,00049 | 0,00097 | 0,0013 | 0,0025 |
| Paroi de l'intestin grêle | 0,0023 | 0,0030 | 0,0042 | 0,0046 | 0,0078 |
| Paroi du côlon | 0,0034 | 0,0043 | 0,0059 | 0,0060 | 0,0098 |
| (Côlon supérieur | 0,0017 | 0,0023 | 0,0034 | 0,0040 | 0,0067) |
| (Côlon inférieur | 0,0057 | 0,0070 | 0,0092 | 0,0087 | 0,014) |
| Paroi du cœur | 0,00018 | 0,00024 | 0,00037 | 0,00057 | 0,0012 |
| Reins | 0,0034 | 0,0042 | 0,0059 | 0,0084 | 0,015 |
| Foie | 0,00031 | 0,00043 | 0,00075 | 0,0011 | 0,0021 |
| Poumons | 0,00015 | 0,00021 | 0,00033 | 0,00050 | 0,0010 |
| Muscles | 0,0014 | 0,0017 | 0,0022 | 0,0024 | 0,0041 |
| Œsophage | 0,00013 | 0,00018 | 0,00028 | 0,00044 | 0,00082 |
| Ovaires | 0,0054 | 0,0069 | 0,0087 | 0,0087 | 0,0140 |

| | | | | | |
|--|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| Pancréas | 0,00040 | 0,00050 | 0,00093 | 0,0013 | 0,0025 |
| Moelle osseuse | 0,00093 | 0,0012 | 0,0016 | 0,0015 | 0,0021 |
| Peau | 0,00046 | 0,00057 | 0,00083 | 0,00097 | 0,0018 |
| Rate | 0,00036 | 0,00049 | 0,00079 | 0,0012 | 0,0023 |
| Testicules | 0,0037 | 0,0053 | 0,0081 | 0,0087 | 0,016 |
| Thymus | 0,00013 | 0,00018 | 0,00028 | 0,00044 | 0,00082 |
| Thyroïde | 0,00013 | 0,00016 | 0,00027 | 0,00044 | 0,00082 |
| Paroi de la vessie | 0,11 | 0,14 | 0,17 | 0,18 | 0,32 |
| Utérus | 0,012 | 0,014 | 0,019 | 0,019 | 0,031 |
| Autres organes | 0,0013 | 0,0016 | 0,0021 | 0,0022 | 0,0036 |
| Dose efficace (mSv/MBq) | 0,0070 | 0,0090 | 0,012 | 0,012 | 0,022 |

La paroi de la vessie contribue jusqu'à 80 % de la dose efficace.

Dose efficace si la vessie est vidée 1 heures ou 30 minutes après l'administration :

| | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 heure | 0,0025 | 0,0031 | 0,0045 | 0,0064 | 0,0064 |
| 30 minutes | 0,0017 | 0,0021 | 0,0029 | 0,0039 | 0,0068 |

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 200 MBq à un individu de 70 kg est d'environ 1,4 mSv.

Pour une activité administrée de 200 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (reins) est de 0,68 mGy et la dose de radiations délivrée à l'organe critique (paroi de la vessie) est de 22 mGy.

Doses absorbées : ^{99m}Tc-MAG3 (fonction rénale altérée)

| Organe | Doses absorbées par unité d'activité administrée (en mGy/MBq) | | | | |
|--|---|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | Adulte | 15 ans | 10 ans | 5 ans | 1 an |
| Surrénales | 0,0016 | 0,0021 | 0,0032 | 0,0048 | 0,0086 |
| Surfaces osseuses | 0,0022 | 0,0027 | 0,0038 | 0,0050 | 0,0091 |
| Cerveau | 0,00061 | 0,00077 | 0,0013 | 0,0020 | 0,0036 |
| Seins | 0,00054 | 0,00070 | 0,0011 | 0,0017 | 0,0032 |
| Paroi de la vésicule biliaire | 0,0016 | 0,0022 | 0,0038 | 0,0046 | 0,0064 |
| Tube digestif | | | | | |
| Paroi gastrique | 0,0012 | 0,0015 | 0,0026 | 0,0035 | 0,0061 |
| Paroi de l'intestin grêle | 0,0027 | 0,0035 | 0,0050 | 0,0060 | 0,010 |
| Paroi du côlon | 0,0035 | 0,0044 | 0,0061 | 0,0069 | 0,011 |
| (Côlon supérieur | 0,0022 | 0,0030 | 0,0043 | 0,0056 | 0,0093) |
| (Côlon inférieur | 0,0051 | 0,0063 | 0,0085 | 0,0086 | 0,014) |
| Paroi du cœur | 0,00091 | 0,0012 | 0,0018 | 0,0027 | 0,0048 |
| Reins | 0,014 | 0,017 | 0,024 | 0,034 | 0,059 |
| Foie | 0,0014 | 0,0018 | 0,0027 | 0,0038 | 0,0066 |
| Poumons | 0,00079 | 0,0011 | 0,0016 | 0,0024 | 0,0045 |
| Muscles | 0,0017 | 0,0021 | 0,0029 | 0,0036 | 0,0064 |
| Œsophage | 0,00074 | 0,00097 | 0,0015 | 0,0023 | 0,0041 |
| Ovaires | 0,0049 | 0,0063 | 0,0081 | 0,0087 | 0,014 |
| Pancréas | 0,0015 | 0,0019 | 0,0029 | 0,0043 | 0,0074 |
| Moelle osseuse | 0,0015 | 0,0019 | 0,0026 | 0,0031 | 0,0050 |
| Peau | 0,00078 | 0,00096 | 0,0015 | 0,0020 | 0,0038 |
| Rate | 0,0015 | 0,0019 | 0,0029 | 0,0043 | 0,0074 |
| Testicules | 0,0034 | 0,0047 | 0,0071 | 0,0078 | 0,014 |
| Thymus | 0,00074 | 0,00097 | 0,0015 | 0,0023 | 0,0041 |
| Thyroïde | 0,00073 | 0,00095 | 0,0015 | 0,0024 | 0,0044 |
| Paroi de la vessie | 0,083 | 0,11 | 0,13 | 0,13 | 0,23 |
| Utérus | 0,010 | 0,012 | 0,016 | 0,016 | 0,027 |
| Autres organes | 0,0017 | 0,0021 | 0,0028 | 0,0034 | 0,0060 |
| Dose efficace (mSv/MBq) | 0,0061 | 0,0078 | 0,010 | 0,011 | 0,019 |

La dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 200 MBq à un adulte de 70 kg est de 1,22 mSv.

Pour une activité administrée de 200 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (rein) est de 2,8 mGy et la dose de radiations délivrée à l'organe critique (paroi de la vessie) est de 16,6 mGy.

Doses absorbées : ^{99m}Tc -MAG3 (obstruction rénale aigüe unilatérale)

| Doses absorbées par unité d'activité administrée (en mGy/MBq) | | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| Organe | Adulte | 15 ans | 10 ans | 5 ans | 1 an |
| Surrénales | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,032 | 0,055 |
| Surfaces osseuses | 0,0031 | 0,0040 | 0,0058 | 0,0084 | 0,017 |
| Cerveau | 0,00011 | 0,00014 | 0,00023 | 0,00039 | 0,00075 |
| Seins | 0,00038 | 0,00051 | 0,0010 | 0,0016 | 0,0030 |
| Paroi de la vésicule biliaire | 0,0062 | 0,0073 | 0,010 | 0,016 | 0,023 |
| Tube digestif | | | | | |
| Paroi gastrique | 0,0039 | 0,0044 | 0,0070 | 0,0093 | 0,012 |
| Paroi de l'intestin grêle | 0,0043 | 0,0055 | 0,0085 | 0,012 | 0,019 |
| Paroi du côlon | 0,0039 | 0,0050 | 0,0072 | 0,0092 | 0,0015 |
| (Côlon supérieur | 0,0040 | 0,0051 | 0,0076 | 0,010 | 0,016) |
| (Côlon inférieur | 0,0038 | 0,0048 | 0,0067 | 0,0082 | 0,013) |
| Paroi du cœur | 0,0013 | 0,0016 | 0,0027 | 0,0040 | 0,0061 |
| Reins | 0,20 | 0,24 | 0,33 | 0,47 | 0,81 |
| Foie | 0,0044 | 0,0054 | 0,0081 | 0,011 | 0,017 |
| Poumons | 0,0011 | 0,0016 | 0,0025 | 0,0039 | 0,0072 |
| Muscles | 0,0022 | 0,0027 | 0,0037 | 0,0051 | 0,0089 |
| Œsophage | 0,00038 | 0,00054 | 0,00085 | 0,0015 | 0,0025 |
| Ovaires | 0,0038 | 0,0051 | 0,0071 | 0,0092 | 0,015 |
| Pancréas | 0,0074 | 0,0090 | 0,013 | 0,018 | 0,029 |
| Moelle osseuse | 0,0030 | 0,0036 | 0,0050 | 0,0060 | 0,0083 |
| Peau | 0,00082 | 0,0010 | 0,0015 | 0,0022 | 0,0042 |
| Rate | 0,0098 | 0,012 | 0,018 | 0,026 | 0,040 |
| Testicules | 0,0020 | 0,0029 | 0,0045 | 0,0050 | 0,0098 |
| Thymus | 0,00038 | 0,00054 | 0,00085 | 0,0015 | 0,0023 |
| Thyroïde | 0,00017 | 0,00023 | 0,00045 | 0,00092 | 0,00160 |
| Paroi de la vessie | 0,056 | 0,071 | 0,091 | 0,093 | 0,17 |
| Utérus | 0,0072 | 0,0087 | 0,012 | 0,013 | 0,022 |
| Autres organes | 0,0021 | 0,0026 | 0,0036 | 0,0047 | 0,0080 |
| Dose Efficace (mSv/MBq) | 0,010 | 0,012 | 0,017 | 0,022 | 0,038 |

La dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 200 MBq à un adulte de 70 kg est de 2,0 mSv.

Pour une activité administrée de 200 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (les reins) est de 40 mGy et la dose de radiations délivrée à l'organe critique (paroi de la vessie) est de 11,2 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Le bouchon doit être désinfecté avant le prélèvement. La solution doit être prélevée par le bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'une gaine de protection adaptée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un automate d'administration autorisé.

Si l'intégrité du flacon venait à être compromise, le produit ne devrait pas être utilisé.

Le contenu du flacon doit être marqué par une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium. Après reconstitution, l'agent diagnostique technetium (^{99m}Tc) mertiatide est obtenu après chauffage. Pour le marquage, utiliser un éluat d'une concentration radioactive la plus élevée possible, car la formation d'impuretés marquées est d'autant plus faible que le volume de l'éluat est faible. Seuls les éluats obtenus à

partir d'un générateur de (^{99m}Tc) ayant été élué une fois au cours des précédentes 24 heures, doivent être utilisés. De plus, seuls les éluats obtenus à partir d'un générateur de (^{99m}Tc) ayant été utilisé depuis moins d'une semaine doivent être utilisés. La dilution de la préparation doit être faite avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL. Après reconstitution et marquage, la solution pourra être utilisée pour une ou plusieurs administrations.

Procédure de marquage

Eluer un générateur (^{99m}Tc) dans un volume de 5 ml, selon la technique d'éluion fractionnée et suivre le mode d'emploi du générateur. Utiliser un volume maximal de 3 ml d'éluat. L'activité radioactive choisie de (^{99m}Tc) soit une maximum de 2960 MBq, doit être diluée sous un volume de 10 mL avec du soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL. Ajouter ce volume au contenu d'un flacon de Technescan MAG 3. Pour cela, utiliser une aiguille fine (20 G ou plus) afin que le trou de ponction se referme pour empêcher l'entrée d'eau dans le flacon au cours des étapes de chauffage et de refroidissement.

Placer immédiatement pendant 10 minutes au sein d'un bain marie d'eau bouillante ou d'un bloc chauffant (120°C). Pendant le chauffage, vérifier que le flacon reste en position verticale pour éviter que des traces de métaux provenant du bouchon en caoutchouc n'altèrent la qualité du marquage. Refroidir le flacon à température ambiante dans de l'eau froide. La préparation est alors prête pour l'injection. Si nécessaire, il peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium (9 mg/mL).

La préparation au mertiatide technétié (^{99m}Tc) peut être utilisée jusqu'à huit heures après la fin de l'étape de chauffage.

Caractéristiques de la solution après marquage :

Solution aqueuse limpide à légèrement opalescente, incolore.

pH : 5,0 – 6,0

Osmolalité : faiblement hypertonique

Précautions lors du marquage

Pour vérifier qu'il n'y a pas contamination du contenu du flacon pendant le chauffage et le refroidissement de la préparation, il est recommandé d'ajouter au deux bains marie un indicateur coloré (par ex. bleu de méthylène à une concentration finale de 1% ou fluorescéine à une concentration finale de 0,1%). Le produit marqué doit être contrôlé avant utilisation (en tenant compte des mesures de protection radiologique adéquates).

Instructions de contrôle de la qualité

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées :

1. Méthode HPLC

La pureté radiochimique de la substance marquée est vérifiée par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en utilisant un détecteur de radioactivité adapté, une colonne RP18 de 25 cm et un débit de 1 mL/minute. La phase mobile A est un mélange de tampon phosphate (1,36 g KH_2PO_4 ; le pH a été ajusté à 6 avec NaOH 0,1 M) en éthanol selon une proportion 93:7. La phase mobile B est un mélange selon une proportion 1:9 d'eau et de méthanol.

Utiliser une programme d'éluion par gradient selon les paramètres suivants :

| Temps (en min) | Débit (mL/min) | %A | %B |
|----------------|----------------|-----|-----|
| 10 | 1 | 100 | 0 |
| 15 | 1 | 0 | 100 |

Le pic de mertiatide technétié (^{99m}Tc) apparaît à la fin du passage de la phase mobile A.

Le volume d'injection est de 20 μL et le taux de comptage total par canal ne doit pas excéder 30.000.

Spécifications :

| | T = 0 | après 8 heures |
|--|---------------|----------------|
| Mertiatide technétié (^{99m}Tc) | $\geq 95,0\%$ | $\geq 94,0\%$ |
| Fraction totale avant mertiatide | $\leq 3,0\%$ | $\leq 3,0\%$ |
| Fraction méthanolique | $\leq 4,0\%$ | $\leq 4,0\%$ |

2. Méthode rapide simplifiée Sep-Pak

Cette méthode peut être utilisée en tant qu'alternative à la méthode mentionnée ci-dessus pour contrôler le marquage effectué par l'utilisateur au sein de l'établissement hospitalier.

La méthode est basée sur l'utilisation de cartouches couramment utilisée pour le prétraitement d'échantillons de solutions aqueuses pour la chromatographie.

Matériel :

- Seringues de 1 mL et 10 mL.
- Cartouche Waters' Sep-Pak C18 Plus Short, 360 mg d'adsorbant par cartouche ; référence WAT020515
- Ethanol absolu
- Acide chlorhydrique (HCl) 0,001 M
- Ethanol/sérum physiologique (éthanol – solution de chlorure de sodium 9 g/L [1 :1 v/v])

Procédure étape par étape :

Laver la cartouche (par ex. Sep-Pak C18 Plus Short) avec 10 mL d'éthanol absolu, puis avec 10 mL de HCl 0,001 M. Eliminer les reliquats de solutions avec 5 mL d'air ;

Passer la solution de mertiatide technétié (^{99m}Tc) (0,1 mL) dans la cartouche. Il est important de ne pas laisser la colonne sécher entre les différentes étapes. Eluer goutte à goutte avec 10 mL de HCl 0,001 M et recueillir l'éluat. Ce premier éluat contient toutes les impuretés hydrophiles.

Eluer ensuite la cartouche goutte à goutte avec 10 mL de solution d'éthanol/sérum physiologique (1:1 v/v). Ce second éluat contient le mertiatide technétié (^{99m}Tc). La cartouche contient toutes les impuretés non éluables.

Calcul de la pureté radiochimique /des impuretés radiochimiques:

Utiliser la somme de la radioactivité éluee et celle de la cartouche en tant que 100%.

$$\text{Pureté radiochimique} = \frac{\text{Activité du 2}^{\text{ème}} \text{ éluat} \times 100\%}{\text{Activité éluee combinée (1}^{\text{er}} \text{ et 2}^{\text{ème}} \text{ éluat)} + \text{cartouche}}$$

$$\text{Impuretés radiochimique} = \frac{\text{Activité (1er éluat ou cartouche)} \times 100\%}{\text{Activité éluee combinée (1}^{\text{er}} \text{ et 2}^{\text{ème}} \text{ éluat)} + \text{cartouche}}$$

Spécifications :

| | T = 0 | après 8 heures |
|---|--------|----------------|
| Mertiatide technétié (^{99m}Tc) (2 ^{ème} éluat) | ≥94,0% | ≥94,0% |
| Impuretés hydrophiles (1 ^{er} éluat) | ≤3,0% | ≤3,0% |
| Impuretés non éluables (cartouche) | ≤4,0% | ≤4,0% |

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Technescan MAG3, 1 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 1mg Betiatid.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Gräulich-weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Nach Rekonstitution und Markierung mit (^{99m}Tc)-Natriumpertechnetatlösung kann das diagnostische Mittel Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid zur Beurteilung nephrologischer und urologischer Erkrankungen verwendet werden; insbesondere zur Untersuchung der Nierenmorphologie, Perfusion und Funktion und Charakterisierung des Harnabflusses.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Aktivität für Erwachsene mit einem Gewicht von 70 kg beträgt 40 bis 200 MBq, abhängig von der zu untersuchenden Pathologie und der anzuwendenden Methode. Andere Aktivitäten können gerechtfertigt sein. Studien zum renalen Blutfluss oder Uretertransport erfordern in der Regel höhere Dosen als Studien zum intrarenalen Transport, während die Renographie wiederum eine geringere Aktivität erfordert als die sequentielle Szintigraphie.

Ältere Personen

Für ältere Personen gibt es kein gesondertes Dosierungsschema.

Nierenfunktionsstörungen

Eine sorgfältige Prüfung der zu verabreichenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenbelastung möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit Vorsicht und unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe erfolgen. Die zu applizierende Aktivität bei Kindern und Jugendlichen wird entsprechend der European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016) Dosierungskarte unter Verwendung folgender Formel ermittelt:

zu applizierende Aktivität A[MBq] = Basisaktivität (von 11,9) x Multiplikationsfaktor

Die zu applizierenden Aktivitäten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

| Gewicht (Kg) | Aktivität (MBq) | Gewicht (Kg) | Aktivität (MBq) | Gewicht (Kg) | Aktivität (MBq) |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 3 | 15 | 22 | 36 | 42 | 52 |
| 4 | 15 | 24 | 38 | 44 | 54 |
| 6 | 18 | 26 | 40 | 46 | 55 |
| 8 | 20 | 28 | 41 | 48 | 57 |
| 10 | 23 | 30 | 43 | 50 | 58 |
| 12 | 26 | 32 | 45 | 52 - 54 | 60 |
| 14 | 28 | 34 | 46 | 56 - 58 | 62 |
| 16 | 30 | 36 | 48 | 60 - 62 | 65 |
| 18 | 32 | 38 | 50 | 64 - 66 | 67 |
| 20 | 34 | 40 | 51 | 68 | 69 |

In sehr jungen Kindern ist eine Minstdosierung von 15 MBq notwendig um Bilder in ausreichender Qualität zu erhalten.

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln für diagnostische Studien

Zur Differenzialdiagnostik nephrologischer und urologischer Erkrankungen wird manchmal während der Diagnostik ein Diuretikum oder ACE-Hemmer verabreicht.

Art der Anwendung

Zur Mehrfachdosierung.

Zur intravenösen Anwendung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung beim Patienten rekonstituiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung der Patienten siehe Abschnitt 4.4.

Bildgebung

Mit der szintigraphischen Untersuchung muß im allgemeinen direkt anschließend an die Verabreichung begonnen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen einen der anderen Bestandteile des radioaktiv markierten Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potential für Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen

Treten Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auf, darf keine weitere Anwendung des Arzneimittels erfolgen, und es muss bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente (u.a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) und Arzneimittel griffbereit sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten, sollte die Aktivität nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Hinweise zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Die Indikation muss besonders streng gestellt werden, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Patientenvorbereitung

Um die Strahlenexposition möglichst gering zu halten, ist darauf zu achten, dass die Patienten vor der Untersuchung ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und in den ersten Stunden nach der Untersuchung die Blase so oft wie möglich entleeren.

Nach der Untersuchung

Der enge Kontakt mit Kleinkindern und schwangeren Frauen ist nach der Injektion nicht beschränkt.

*Besondere Warnhinweise*Durchflussmessung

Dieses Produkt ist nicht geeignet für die quantitative Bestimmung des effektiven renalen Blut- oder Plasmaflusses bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Ausscheidung über die Gallenblase

Bei der Markierung entstehen geringe Mengen von Technetium (^{99m}Tc)-markierten Verunreinigungen, die in der Leber gespeichert und über die Gallenblase ausgeschieden werden. Diese können die späte Phase (nach 30 Minuten) einer dynamischen Nierenuntersuchung beeinflussen, da sie sich in diesem untersuchten Bereich die Niere und die Leber überlagern.

Natriumgehalt

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

Umweltgefährdung

Beurteilung der Risiken für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise darauf, daß die Verabreichung von Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid mit der üblichen Medikation für die Gruppe Patienten, die für die Untersuchung mit Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid in Frage kommen, inkompatibel ist (dies umfaßt unter anderem alle Antihypertensiva und die heutzutage übliche Therapie zur Vorbeugung der Abstoßung von einem Nierentransplantat). Manchmal wird jedoch auch eine Einzeldosis eines Diuretikums oder ACE-Hemmers zur Differenzialdiagnose nephrologischer und urologischer Erkrankungen verabreicht.

Alle Wirkstoffe, die den renalen Blutfluss (z. B. Acetylsalicylsäure) oder die renale tubuläre Sekretion beeinflussen (z. B. verabreichtes Kontrastmittel, Probenecid, Hydrochlorothiazid, NSAIDs wie Diclofenac, Sulfonamide), können die renale tubuläre Sekretion beeinträchtigen und dadurch die Clearance von Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid beeinflussen.

Calciumkanalblocker können bei einer mit Captopril durchgeführten Renographie zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Daher sollten diese Arzneimittel vor der Durchführung einer Captopril-Renographie abgesetzt werden, und Ärzte sollten sich dieser potenziellen Wechselwirkung bewusst sein, sobald eine bilaterale symmetrische Nierenverminderung auf einem Captopril-Renogramm zu sehen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*Frauen im gebärfähigen Alter*

Wird bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels erwogen, ist immer festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Falls Ungewissheit besteht (ausgebliebene Periode, unregelmäßige Periode etc.), sollten alternative Untersuchungsmethoden ohne Verwendung von ionisierender Strahlung der Patientin angeboten werden, sofern es sie gibt.

Schwangerschaft

Untersuchungen mit radioaktiven Arzneimitteln an Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenbelastung des ungeborenen Kindes. Während einer Schwangerschaft dürfen nur absolut unerlässliche Untersuchungen durchgeführt werden, wenn der Nutzen weitaus höher liegt als eventuelle Risiken für Mutter und Fetus.

Stillen

Vor der Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels an eine stillende Mutter muss geprüft werden, ob die Untersuchung nicht auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und ob die Wahl eines Radiopharmakons im Hinblick auf die Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch wirklich die beste Untersuchungsmethode darstellt.

Natriumpertechnetat (^{99m}Tc) wird in die Muttermilch ausgeschieden. Wenn eine Untersuchung unerlässlich ist, muss das Stillen für mindestens 4 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Der enge Kontakt zu Babys muss in dieser Zeit nicht eingeschränkt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen schädlichen Wirkungen von Technescan MAG3 auf die Fruchtbarkeit vor.

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

Technescan MAG3 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen, empfohlenen Aktivität von 200 MBq bei 1,4 mSv liegt, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Die Angaben über Nebenwirkungen stammen aus Spontanberichten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält die Nebenwirkungen, sortiert nach den Systemorganklassen gemäß MedDRA. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig $\geq 1/10$; Häufig von $\geq 1/100$ bis $<1/10$; Gelegentlich von $\geq 1/1.000$ bis $<1/100$, Selten von $\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$; Sehr selten $<1/10.000$; Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| <i>Systemorganklasse (SOCs)</i> | <i>Nebenwirkung</i> | <i>Häufigkeit</i> |
|---|--|--------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (z.B. Urtikaria, Anschwellen der Augenlider, Husten, Übelkeit, Erbrechen) | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Vasovagale Reaktion (z.B. Krampfanfall, Dyspnoe, Hitzevallung, Kopfschmerzen, Gesichtssödem, Schmerzen, abnormes Gefühl, Schwindel, Hypotonie, Tachykardie,) | Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Hautausschlag, Schmerzen, Schwellungen) | Nicht bekannt |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz - Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL; Website: www.notifierunefetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung von Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid ist hauptsächlich theoretischer Natur und würde wahrscheinlich zu einer übermäßigen Strahlenbelastung führen. Bei Überdosierung der Radioaktivität mit Technescan MAG3 sollte die vom Patienten absorbierte Strahlendosis wenn möglich durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung reduziert werden. Es kann nützlich sein, um die effektive Dosis, mit denen bestimmt wurde, zu identifizieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Technetium (^{99m}Tc)-Verbindungen zur Nierendiagnostik
ATC code: V09CA03.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei der für diagnostische Tests verwendeten chemischen Konzentration scheint Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid keine pharmakodynamische Aktivität zu zeigen. Durch die Messung der Aktivität in den Nieren können der renale Blutfluss, die intrarenalen tubulären Passagezeiten und die Ausscheidung über die Ausflussswege für beide Nieren getrennt erfasst werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid hat eine relativ hohe Bindung an Plasmaproteine, diese Bindung ist jedoch reversibel und Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid wird schnell von den Nieren ausgeschieden.

Elimination

Nach intravenöser Injektion wird Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid rasch aus dem Blut über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung basiert überwiegend auf der tubulären Sekretion. Glomeruläre Filtration macht 11% der Gesamtclearance aus. Bei normaler Nierenfunktion wurden 70% der verabreichten Dosis nach 30 Minuten und mehr als 95% nach 3 Stunden ausgeschieden. Diese letzteren Prozentsätze sind abhängig von der Pathologie der Nieren und des urogenitalen Systems.

Halbwertszeit

Technetium-99m (^{99m}Tc) hat eine physikalische Halbwertszeit von 6,01 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien mit Mäusen haben gezeigt, dass bei einer einmaligen intravenösen Injektion von 1,43 und 14,3 mg / kg keine Todesfälle beobachtet wurden. Dies entspricht etwa einer 1000-fachen der maximalen menschlichen Dosis. Toxizität bei wiederholter Verabreichung von 0,43 mg/Kg /Tag über 14 Tage bei Ratten wurde nicht beobachtet. Dieses Arzneimittel ist nicht für eine regelmäßige oder kontinuierliche Verabreichung bestimmt. Es wurden keine mutagenen Wirkungen beobachtet. Langzeitkarzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumtartrat Dihydrat
Zinn(II)-chlorid Dihydrat
Salzsäure (pH Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach radioaktiver Markierung: 8 Stunden, nicht über 25°C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Hinweise zu den Lagerbedingungen nach radioaktiver Markierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Nach radioaktiver Markierung : bei der Lagerung sind die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung

10 ml Glasdurchstechfläschche (Typ I Ph.Eur) mit Gummistopfen und Metallkappe (Alu).

Packungsgröße: 1 Packung mit 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

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

Radioaktive Arzneimittel sollen durch den Anwender so hergestellt werden, dass sie den Strahlenschutzbestimmungen und den Anforderungen an die pharmazeutische Qualität entsprechen. Erforderliche Maßnahmen zur Gewährleistung der aseptischen Herstellung sollen getroffen werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für die Zubereitung einer Injektion von Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid vorgesehen und darf nicht unmittelbar, d. h. ohne das vorgeschriebene Zubereitungsverfahren, beim Patienten angewendet werden.

Anleitungen zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

Ist die Integrität der Durchstechflasche zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Zubereitung beeinträchtigt, darf das Produkt nicht angewendet werden.

Das Verfahren sollte so ausgeführt werden, dass das Risiko einer möglichen radioaktiven Kontamination des durchführenden Arztes durch das Arzneimittel möglichst gering ist. Eine entsprechende Abschirmung muss gewährleistet sein.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Sobald jedoch Natriumpertechnetat (^{99m}Tc) hinzugefügt wird, muss eine entsprechende Abschirmung der fertigen Lösung gewährleistet sein.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln ist ein Risikofaktor für Dritte aufgrund der äußeren Strahlenexposition oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BE153851

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04/02/1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14/12/2012

10. STAND DER INFORMATION

07/2023

Datum der Genehmigung: 12/2023

Abgabe: Rezeptpflichtig

11. Dosimetrie

Technetium (^{99m}Tc) wird über einen ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) Generator hergestellt und zerfällt durch die Abgabe von Gamma-Strahlung mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,01 Stunden zu Technetium (^{99}Tc), welches in Hinblick auf seine lange Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Die Daten zur Strahlenexposition stammen aus den ICRP Veröffentlichungen 128, die folgenden Annahmen wurden in diesen Modellen gemacht:

- Im Normalfall (gesunde Nieren) wird Technescan MAG3 nach intravenöser Verabreichung schnell im extrazellulären Raum verteilt und durch das Nierensystem vollständig nach dem Nieren-Blasen-Modell (nach Stabin et al; 1992) ausgeschieden. Die renale Durchflusszeit wird mit 4 Minuten angenommen.
- Wenn die Funktion beider Nieren eingeschränkt ist, wird angenommen, dass die Clearance-Rate der Substanz ein Zehntel der normalen Clearance beträgt, die renale Durchflusszeit auf 20 Minuten erhöht ist und dass 4% in die Leber aufgenommen werden.
- Als Beispiel für eine akute einseitige Nierenobstruktion wird eine Aufnahme von 50% des verabreichten Radiopharmazeutikums durch eine Niere angenommen. Das Radiopharmazeutikum wird langsam mit einer Halbwertszeit von 5 Tagen ins Blut freigegeben und durch die gesunde Niere ausgeschieden.

Absorbierte Dosis ^{99m}Tc -MAG3 (normale Nierenfunktion)

| Organ | Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq) | | | | |
|-----------------------|---|----------|----------|---------|---------|
| | Erwachsene | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr |
| Nebennieren | 0.00039 | 0.00051 | 0.00082 | 0.0012 | 0.0025 |
| Knochenoberfläche | 0.0013 | 0.0016 | 0.0021 | 0.0024 | 0.0043 |
| Gehirn | 0.0001 | 0.00013 | 0.00022 | 0.00035 | 0.00061 |
| Brustdrüse | 0.00010 | 0.00014 | 0.00024 | 0.00039 | 0.00082 |
| Gallenblasenwand | 0.00057 | 0.00087 | 0.0020 | 0.0017 | 0.0028 |
| Magendarmtrakt | | | | | |
| Magenwand | 0.00039 | 0.00049 | 0.00097 | 0.0013 | 0.0025 |
| Dünndarmwand | 0.0023 | 0.0030 | 0.0042 | 0.0046 | 0.0078 |
| Dickdarmwand | 0.0034 | 0.0043 | 0.0059 | 0.0060 | 0.0098 |
| (oberer Dickdarmwand) | 0.0017 | 0.0023 | 0.0034 | 0.0040 | 0.0067 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| (unterer Dickdarmwand | 0.0057 | 0.0070 | 0.0092 | 0.0087 | 0.014) |
| Herzwand | 0.00018 | 0.00024 | 0.00037 | 0.00057 | 0.0012 |
| Nieren | 0.0034 | 0.0042 | 0.0059 | 0.0084 | 0.015 |
| Leber | 0.00031 | 0.00043 | 0.00075 | 0.0011 | 0.0021 |
| Lunge | 0.00015 | 0.00021 | 0.00033 | 0.00050 | 0.0010 |
| Muskeln | 0.0014 | 0.0017 | 0.0022 | 0.0024 | 0.0041 |
| Ösophagus | 0.00013 | 0.00018 | 0.00028 | 0.00044 | 0.00082 |
| Ovarien | 0.0054 | 0.0069 | 0.0087 | 0.0087 | 0.0140 |
| Pankreas | 0.00040 | 0.00050 | 0.00093 | 0.0013 | 0.0025 |
| rotes Knochenmark | 0.00093 | 0.0012 | 0.0016 | 0.0015 | 0.0021 |
| Haut | 0.00046 | 0.00057 | 0.00083 | 0.00097 | 0.0018 |
| Milz | 0.00036 | 0.00049 | 0.00079 | 0.0012 | 0.0023 |
| Testes | 0.0037 | 0.0053 | 0.0081 | 0.0087 | 0.016 |
| Thymus | 0.00013 | 0.00018 | 0.00028 | 0.00044 | 0.00082 |
| Schilddrüse | 0.00013 | 0.00016 | 0.00027 | 0.00044 | 0.00082 |
| Harnblasenwand | 0.11 | 0.14 | 0.17 | 0.18 | 0.32 |
| Uterus | 0.012 | 0.014 | 0.019 | 0.019 | 0.031 |
| Übrige Organe | 0.0013 | 0.0016 | 0.0021 | 0.0022 | 0.0036 |
| Effektive Dosis (mSv/MBq) | 0.0070 | 0.0090 | 0.012 | 0.012 | 0.022 |

Die Blasenwand trägt mit 80% zur effektiven Gesamtdosis bei.

Effektive Dosis, falls die Blase eine oder eine halbe Stunde nach der Anwendung geleert wird:

| | | | | | |
|----------|--------|---------|--------|--------|--------|
| 1 Stunde | 0.0025 | 3,1E-03 | 0.0045 | 0.0064 | 0.0064 |
| 30 Min. | 0.0017 | 2,1E-03 | 0.0029 | 0.0039 | 0.0068 |

Die effektive Dosis beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg nach Verabreichung von 200 MBq etwa 1,4 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 200 MBq beträgt die typische Strahlenbelastung des Zielorgans (Nieren) 0,68 mGy und die typische Strahlenbelastung des kritischen Organs (Blasenwand) 22 mGy.

Absorbierte Dosis ^{99m}Tc-MAG3 (eingeschränkte Nierenfunktion)

| Organ | Absorbierte Dosis pro applizierte Aktivität (mGy/MBq) | | | | |
|--------------------------|---|----------|----------|---------|---------|
| | Erwachsene | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr |
| Nebennieren | 0.0016 | 0.0021 | 0.0032 | 0.0048 | 0.0086 |
| Knochenoberfläche | 0.0022 | 0.0027 | 0.0038 | 0.0050 | 0.0091 |
| Gehirn | 0.00061 | 0.00077 | 0.0013 | 0.0020 | 0.0036 |
| Brustdrüse | 0.00054 | 0.00070 | 0.0011 | 0.0017 | 0.0032 |
| Gallenblasenwand | 0.0016 | 0.0022 | 0.0038 | 0.0046 | 0.0064 |
| Magendarmtrakt | | | | | |
| Magenwand | 0.0012 | 0.0015 | 0.0026 | 0.0035 | 0.0061 |
| Dünndarmwand | 0.0027 | 0.0035 | 0.0050 | 0.0060 | 0.010 |
| Dickdarmwand | 0.0035 | 0.0044 | 0.0061 | 0.0069 | 0.011 |
| (oberer Dickdarmwand | 0.0022 | 0.0030 | 0.0043 | 0.0056 | 0.0093) |
| (unterer Dickdarmwand | 0.0051 | 0.0063 | 0.0085 | 0.0086 | 0.014) |
| Herzwand | 0.00091 | 0.0012 | 0.0018 | 0.0027 | 0.0048 |
| Nieren | 0.014 | 0.017 | 0.024 | 0.034 | 0.059 |
| Leber | 0.0014 | 0.0018 | 0.0027 | 0.0038 | 0.0066 |
| Lunge | 0.00079 | 0.0011 | 0.0016 | 0.0024 | 0.0045 |
| Muskeln | 0.0017 | 0.0021 | 0.0029 | 0.0036 | 0.0064 |
| Ösophagus | 0.00074 | 0.00097 | 0.0015 | 0.0023 | 0.0041 |
| Ovarien | 0.0049 | 0.0063 | 0.0081 | 0.0087 | 0.014 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| Pankreas | 0.0015 | 0.0019 | 0.0029 | 0.0043 | 0.0074 |
| rotes Knochenmark | 0.0015 | 0.0019 | 0.0026 | 0.0031 | 0.0050 |
| Haut | 0.00078 | 0.00096 | 0.0015 | 0.0020 | 0.0038 |
| Milz | 0.0015 | 0.0019 | 0.0029 | 0.0043 | 0.0074 |
| Testes | 0.0034 | 0.0047 | 0.0071 | 0.0078 | 0.014 |
| Thymus | 0.00074 | 0.00097 | 0.0015 | 0.0023 | 0.0041 |
| Schilddrüse | 0.00073 | 0.00095 | 0.0015 | 0.0024 | 0.0044 |
| Harnblasenwand | 0.083 | 0.11 | 0.13 | 0.13 | 0.23 |
| Uterus | 0.010 | 0.012 | 0.016 | 0.016 | 0.027 |
| Übrige Organe | 0.0017 | 0.0021 | 0.0028 | 0.0034 | 0.0060 |
| Effektive Dosis (mSv/MBq) | 0.0061 | 0.0078 | 0.010 | 0.011 | 0.019 |

Die effektive Dosis beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg nach Verabreichung von 200 MBq etwa 1,22 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 200 MBq beträgt die typische Strahlenbelastung des Zielorgans (Nieren) 2,8 mGy und die typische Strahlenbelastung des kritischen Organs (Blasenwand) 16,6 mGy.

Absorbierte Dosis ^{99m}Tc-MAG3 (akute einseitige Nierenobstruktion)

| Organ | Absorbierte Dosis pro applizierte Aktivität (mGy/MBq) | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Erwachsene | 15 Jahre | 10 Jahre | 5 Jahre | 1 Jahr |
| Nebennieren | 0.011 | 0.014 | 0.022 | 0.032 | 0.055 |
| Knochenoberfläche | 0.0031 | 0.0040 | 0.0058 | 0.0084 | 0.017 |
| Gehirn | 0.00011 | 0.00014 | 0.00023 | 0.00039 | 0.00075 |
| Brustdrüse | 0.00038 | 0.00051 | 0.0010 | 0.0016 | 0.0030 |
| Gallenblasenwand | 0.0062 | 0.0073 | 0.010 | 0.016 | 0.023 |
| Magendarmtrakt | | | | | |
| Magenwand | 0.0039 | 0.0044 | 0.0070 | 0.0093 | 0.012 |
| Dünndarmwand | 0.0043 | 0.0055 | 0.0085 | 0.012 | 0.019 |
| Dickdarmwand | 0.0039 | 0.0050 | 0.0072 | 0.0092 | 0.0015 |
| (oberer Dickdarmwand | 0.0040 | 0.0051 | 0.0076 | 0.010 | 0.016) |
| (unterer | 0.0038 | 0.0048 | 0.0067 | 0.0082 | 0.013) |
| Dickdarmwand | | | | | |
| Herzwand | 0.0013 | 0.0016 | 0.0027 | 0.0040 | 0.0061 |
| Nieren | 0.20 | 0.24 | 0.33 | 0.47 | 0.81 |
| Leber | 0.0044 | 0.0054 | 0.0081 | 0.011 | 0.017 |
| Lunge | 0.0011 | 0.0016 | 0.0025 | 0.0039 | 0.0072 |
| Muskeln | 0.0022 | 0.0027 | 0.0037 | 0.0051 | 0.0089 |
| Ösophagus | 0.00038 | 0.00054 | 0.00085 | 0.0015 | 0.0025 |
| Ovarien | 0.0038 | 0.0051 | 0.0071 | 0.0092 | 0.015 |
| Pankreas | 0.0074 | 0.0090 | 0.013 | 0.018 | 0.029 |
| rotes Knochenmark | 0.0030 | 0.0036 | 0.0050 | 0.0060 | 0.0083 |
| Haut | 0.00082 | 0.0010 | 0.0015 | 0.0022 | 0.0042 |
| Milz | 0.0098 | 0.012 | 0.018 | 0.026 | 0.040 |
| Testes | 0.0020 | 0.0029 | 0.0045 | 0.0050 | 0.0098 |
| Thymus | 0.00038 | 0.00054 | 0.00085 | 0.0015 | 0.0023 |
| Schilddrüse | 0.00017 | 0.00023 | 0.00045 | 0.00092 | 0.00160 |
| Harnblasenwand | 0.056 | 0.071 | 0.091 | 0.093 | 0.17 |
| Uterus | 0.0072 | 0.0087 | 0.012 | 0.013 | 0.022 |
| Übrige Organe | 0.0021 | 0.0026 | 0.0036 | 0.0047 | 0.0080 |
| Effektive Dosis (mSv/MBq) | 0.010 | 0.012 | 0.017 | 0.022 | 0.038 |

Die effektive Dosis beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg nach Verabreichung von 200 MBq etwa 2,0 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 200 MBq beträgt die typische Strahlenbelastung des Zielorgans (Nieren) 40 mGy und die typische Strahlenbelastung des kritischen Organs (Blasenwand) 11,2 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die Entnahme sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geöffnet werden. Vor dem Anstechen der Durchstechflaschen muss der Stopfen desinfiziert werden. Die Lösung sollte durch den Stopfen mit einer Einzeldosispritze, die mit einem geeigneten Strahlenschutz und einer sterilen Einwegnadel ausgestattet ist, oder mit einem zugelassenen automatischen Verabreichungsgerät aufgezogen werden.

Ist die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt, darf das Produkt nicht angewendet werden.

Das Fläschchen ist mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung zu kennzeichnen. Nach Rekonstitution mit der Natriumpertechnetat (^{99m}Tc) Lösung wird durch Erhitzen das Diagnostikum Technetium (^{99m}Tc)-Mertiatid erhalten. Die Bildung von markierten Verunreinigungen ist minimal, wenn ein Eluat mit dem kleinstmöglichen Volumen verwendet wird. Voraussetzung für die optimale Markierung von Technescan MAG3 ist die Verwendung eines Eluates mit höchstmöglicher Aktivitätskonzentration. Es darf nur ein Eluat aus einem ^{99m}Tc Generator verwendet werden, welches vor weniger als 24 Stunden eluiert wurde. Weiter sollte nur Eluat benutzt werden das aus einem nicht länger als während einer Woche verwendeten Generator stammt. Die Zubereitung soll mit Natriumchlorid (9 mg/ml) verdünnt werden. Nach Rekonstitution und Markierung kann die Lösung für eine oder mehrere Gaben verwendet werden.

Markierungsanleitung

Ein Technetium-Generator ist gemäß der fraktionierten Eluationstechnik mit einem Volumen von 5 ml zu eluieren (siehe Gebrauchsinformation für den jeweils verwendeten Generator). Die Markierung ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen. Maximal sind 3 ml Eluat zu verwenden. Die benötigte Aktivitätsmenge an Technetium-99m (maximal 2960 MBq) ist auf ein Volumen von 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu verdünnen und zu einer Durchstechflasche Technescan MAG3 hinzuzufügen. Hierzu ist eine dünne Nadel (G20 oder höher) zu verwenden, damit sich das Einstichloch dicht schließt und so kein Wasser während des folgenden Koch- und Abkühlungsvorganges in die Durchstechflasche eindringen kann.

Die Durchstechflasche sofort anschließend während 10 Minuten in den auf 120°C vorgeheizten Heizblock oder in kochendem Wasser erhitzen. Dabei ist darauf zu achten, dass das Fläschchen aufrecht stehen bleibt, um so zu vermeiden, dass Metallspuren aus dem Gummistopfen den Markierungsvorgang ungünstig beeinflussen.

Anschließend das Fläschchen in kaltem Wasser auf Raumtemperatur abkühlen. Danach ist das Präparat fertig zur Injektion. Wenn nötig, ist eine Verdünnung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung möglich.

Das Technetium (^{99m}Tc)- Mertiatid Präparat kann bis zu 8 nach Abschluss des Erhitzens benutzt werden.

Eigenschaften des Arzneimittels nach Markierung:

Klare bis leicht opaleszente, farblose, wässrige Lösung.

pH: 5,0 – 6,0.

Osmolalität: leicht hypertonisch

Vorsichtsmaßnahmen während der radioaktiven Markierung

Um zu zeigen, dass während des Erhitzens und des Abkühlens keine Kontamination des Inhalts der Durchstechflaschen stattgefunden hat, wird empfohlen, einen geeigneten Farbstoff (z.B. Metylenblau um eine Konzentration von 1% herzustellen oder Natriumfluorescein für eine Konzentration von 0,1%) zum Hitze- und zum Kühlbad hinzuzugeben. Das radiomarkierte Durchstechfläschchen soll vor der Anwendung auf Kontamination (unter Verwendung geeigneter radiologischer Schutzmaßnahmen) untersucht werden.

Ergebnisse der Qualitätsprüfung

Die folgenden Methoden können verwendet werden:

1. HPLC Methode:

Das Arzneibuch schreibt die Bestimmung mittels Flüssigkeitschromatographie (HPLC) vor, unter Verwendung eines geeigneten Detektors für Radioaktivität, eine 25 cm RP18 Säule und einer Flussrate von 1,0 ml/Min. Die mobile Phase A ist eine 93:7 Mischung aus einer Phosphatlösung (1,36 g KH_2PO_4 , eingestellt auf pH 6 mit NaOH (0,1 M)) und Ethanol. Die mobile Phase B ist eine 1:9 Mischung aus Wasser und Methanol.

Zur Eluierung sind folgende Parameter zu verwenden:

| Zeit (min): | Flussrate (ml/min): | % A | % B |
|-------------|---------------------|-----|-----|
| 10 | 1 | 100 | 0 |
| 15 | 1 | 0 | 100 |

Der Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Mertiavid-Peak erscheint am Ende der Passage der mobilen Phase A. Das Injektionsvolumen beträgt 20 μl und die gesamte Zählrate pro Durchgang darf 30.000 nicht übersteigen.

Anforderung:

| | T = 0 | nach 8 Stunden |
|--|---------------|----------------|
| Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Mertiavide | $\geq 95,0\%$ | $\geq 94,0\%$ |
| Gesamte Frontfraktion | $\leq 3,0\%$ | $\leq 3,0\%$ |
| Methanolfraktion | $\leq 4,0\%$ | $\leq 4,0\%$ |

2. Vereinfachtes Sep-Pak Schnellverfahren.

Diese Methode kann als eine Alternative zu den oben angeführten Methode angewendet werden. Sie dient der Überprüfung des vom Anwender im Krankenhaus durchgeführten Markierungsverfahrens.

Die Methode basiert auf Kartuschen, deren Einsatz bei der Probenvorbereitung von wässrigen Lösungen für die Chromatographie weit verbreitet ist.

Material:

- 1 ml und 10 ml-Spritzen
- Waters Sep-Pak C18 Plus Short Kurzkartusche, 360 mg Sorbens pro Kartusche; Artikelnummer WAT020515
- Reines Ethanol
- 0,001 M Hydrochloridsäure (HCl)
- Ethanol/Kochsalzlösung (Ethanol-Natriumchlorid-Lösung 9 g/l (Verhältnis 1:1))

Vorgehensweise:

Die Kartusche (z. B. Sep-Pak C18 Plus Short) wird mit 10 ml reinem Ethanol gespült, gefolgt von 10 ml 0,001 M HCl. Jegliche Lösungsrückstände werden mit 5 ml Druckluft entfernt.

Die Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Mertiavid-Lösung (0,1 ml) wird auf die Kartusche appliziert. Es ist wichtig, dass die Säule während der verschiedenen Schritte nicht austrocknet. Durch tropfenweise Zugabe von 10 ml 0,001 M HCl eluieren und das Eluat auffangen. Dieses erste Eluat enthält alle hydrophilen Verunreinigungen.

Anschließend die Kartusche durch tropfenweise Zugabe von 10 ml Ethanol-Kochsalzlösung im Mischungsverhältnis 1:1 (v/v) eluieren. Dieses zweite Eluat enthält Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Mertiavid. Die Kartusche enthält alle nicht eluierbaren Verunreinigungen.

Bestimmung der radiochemischen Reinheit/Verunreinigungen:

Setzen Sie die kombinierte eluierte Radioaktivität plus Kartusche als 100 % ein.

$$\text{Radiochemische Reinheit} = \frac{\text{Aktivität 2. Eluat} \times 100 \%}{\text{Kombinierte eluierte Aktivität (1. + 2. Eluat) + Kartusche}}$$

$$\text{Radiochemische Verunreinigungen} = \frac{\text{Aktivität (1. Eluat oder Kartusche)} \times 100 \%}{\text{Kombinierte eluierte Aktivität (1. + 2. Eluat) + Kartusche}}$$

Anforderung:

| | T = 0 | nach 8 Stunden |
|--|----------|----------------|
| Technetium(^{99m} Tc)-Mertiatid (<u>2. Eluat</u>) | ≥ 94,0 % | ≥ 94,0 % |
| Hydrophile Verunreinigungen (<u>1. Eluat</u>) | ≤ 3,0 % | ≤ 3,0 % |
| Nicht eulierbaren Verunreinigungen (Kartusche) | ≤ 4,0 % | ≤ 4,0 % |