



RADIOAKTIVES ARZNEIMITTEL

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indium (In111) Oxinate, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Indium (In111) Oxinate enthält:
1 Fläschchen mit 37 MBq (1 mCi) Indium (In111) Oxinate-Lösung in 1 ml

Die Wirkstoffe sind:
(¹¹¹In) Indium(III)-Chlorid
Chinolin-8-ol

¹¹¹In wird in einem Zyklotron trägerfrei durch Protonenbeschuss eines Cadmiumtargets hergestellt. Neben ¹¹¹In kann ^{114m}In bis zu 0.05 % (0.5 kBq/MBq ¹¹¹In), bezogen auf den Kalibrierungszeitpunkt der Aktivität, enthalten sein. Bezogen auf den Verfallszeitpunkt enthält die Injektionslösung bis zu 0.05 % (0.5 kBq/MBq ¹¹¹In) ^{114m}In. Andere Nuklide (wie z. B. ⁶⁵Zn) können bis zu 0.1 %, bezogen auf den Kalibrierungszeitpunkt, in der Injektionslösung enthalten sein. Die Injektionslösung ist trägerfrei und hat eine Radionuklidreinheit > 99 %, bezogen auf den Kalibrierungszeitpunkt der Aktivität.

Indium-111 zerfällt durch Elektroneneinfang, gefolgt von Gammastrahlenemission von 171 keV (90,9 % Zerfallswahrscheinlichkeit) und 246 keV (94 %). Nach interner Konversion werden ebenfalls Röntgenstrahlen mit 23 keV (68 %) und 26 keV (15 %) emittiert.

Neben Gammastrahlung emittiert Indium-111 auch Auger-Elektronen als K-Auger-Elektron mit 19 keV (16 %) und L-Auger-Elektron mit 3 keV (100 %), bzw. niederenergetische Konversionselektronen mit 145 keV (8 %) und 219 keV (5 %). Die Halbwertszeit beträgt 67,4 Stunden (2,8 Tage).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indium (In111) Oxinate ist ein nuklearmedizinisches Diagnostikum.

Indium (In111) Oxinate wird angewendet zur:
Radioaktiven Markierung von patienteneigenen zellulären Blutbestandteilen *in vitro*, die anschließend intravenös injiziert und mit Hilfe von nuklearmedizinischen Methoden für die Diagnostik verwendet werden.

- Leukozyten: Lokalisation von Infektions- und Entzündungsherden
- Thrombozyten: Bestimmung der Thrombozytenüberlebenszeit und Entdeckung pathologischer Plättchenanreicherungen und drohender Abstoßung von Nierentransplantaten

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Indium (In111) Oxinate wird immer im Krankenhaus bzw. in einer nuklearmedizinischen Fachpraxis von speziell geschultem Personal eingesetzt.

1. Markierte Leukozyten und Granulozyten

Bei Erwachsenen und älteren Patienten beträgt die empfohlene Aktivität 7,4 bis 30 MBq.

2. Markierte Thrombozyten

Zur Bestimmung der Thrombozytenüberlebenszeit bei Erwachsenen und älteren Patienten beträgt die empfohlene Aktivität 1,85 bis 3,7 MBq, für Verteilungsstudien 3,7 bis 18,5 MBq.

Bei jedem Patienten - insbesondere aber bei Kindern und Jugendlichen - ist sorgfältig zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten, darf die zu verabreichende Aktivität nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Für die Anwendung markierter Blutzellen bei Kindern wird entsprechend der Empfehlung der „Paediatric Task Group der EANM“ die anzuwendende Aktivität durch Multiplikation der für Erwachsene empfohlenen Aktivität mit einem Faktor aus der folgenden Tabelle ermittelt:

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

Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Jahr muss die Größe des Zielorgans in Relation zum gesamten Körper berücksichtigt werden. Bei Kleinkindern bis zu einem Jahr sind mindestens 10 % der für Erwachsene empfohlenen Aktivität erforderlich, damit Aufnahmen von ausreichender Qualität erzielt werden können.

Das Arzneimittel ist nur für die radioaktive *in vitro*-Markierung von Blutzellen bestimmt. **Es darf dem Patienten nicht direkt injiziert werden.** Die markierten Blutzellen dürfen nur intravenös injiziert werden. Verfahren zur Markierung der Blutzellen werden im Abschnitt „Sonstige Hinweise“ beschrieben. Aseptisches Arbeiten ist unbedingt erforderlich.

Im Normalfall werden die markierten Blutzellen einmalig intravenös injiziert. Die Applikation erfolgt durch langsame Injektion in eine periphere Vene. Eine Kanüle von mindestens 21G wird bei der Injektion der markierten Thrombozyten empfohlen, eine 16G-Kanüle bei der Injektion der markierten Leukozyten.

1. Markierte Leukozyten und Granulozyten

Szintigrafische Aufnahmen zur Entdeckung von Akkumulationen Indium-111- markierter Leukozyten können bereits 3 bis 6 Stunden nach der Injektion durchgeführt werden. Die relative Anhäufung in entzündlichen Prozessen ist jedoch 24 Stunden nach Injektion besser zu erkennen.

2. Markierte Thrombozyten

Bei der Bestimmung der Thrombozytenüberlebenszeit hängen Zeitpunkt und Häufigkeit der Blutentnahmen vom Ziel der Studie und von der erwarteten mittleren Überlebenszeit ab. Es wird empfohlen, dass Blutentnahmen mindestens 20 Minuten, 2, 3 und 4 Stunden nach Injektion und danach einmal täglich bis zu 10 Tage nach Injektion durchgeführt werden.

Szintigrafische Aufnahmen zur Lokalisation von Anhäufungen Indium-111-markierter Thrombozyten

können bereits 2 bis 6 Stunden nach der Injektion durchgeführt werden. Es wird empfohlen, Bildserien bis zu 48 oder 72 Stunden nach Injektion zu erstellen.

Art der Anwendung für alle Indikationen

Zur intravenösen Anwendung nach radioaktiver *in vitro*-Markierung von Blutzellen.
Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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, sollte ein sicherer Venenzugang geschaffen werden und die für Notfallmaßnahmen erforderlichen Medikamente und Geräte zur Wiederbelebung wie z.B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät bereitstehen.

Das Arzneimittel ist nur für die radioaktive *in vitro*-Markierung von Blutzellen bestimmt. **Es darf dem Patienten nicht direkt injiziert werden.**

Substanzen, die bei der Aufbereitung der Blutzellen verwendet werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Es ist wichtig, dass die zur Sedimentierung verwendeten Reagenzien durch sorgfältiges Waschen aus den Zellpräparationen entfernt werden, bevor die Zellen dem Patienten reinjiziert werden.

Literaturangaben zum klinischen Gebrauch von In-111markierten Blutzellen beziehen sich hauptsächlich auf den Einsatz von autologen Blutzellen; selbstverständlich können auch Risiken mit der Verabreichung von Spenderzellen auftreten.

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.

Pädiatrische Patienten

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).

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. ist praktisch natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt worden.

Es wurde berichtet, dass Kortikosteroide und Antibiotika die Anreicherung von Indium-111-markierten Leukozyten im Abszess reduzieren. Die Relevanz dieser Berichte ist aber bisher unklar. Es ist zu erwarten, dass therapeutisch eingesetzte Antibiotika den chemotaktischen Reiz und damit die Leukozytenmigration verringern.

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

Über die Anwendung von Indium (^{111}In) markierten Blutzellen während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. In Tierversuchen wurde eine embryotoxische und teratogene Wirkung von Indium nachgewiesen.

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 das Risiko für Mutter und Fetus erwartungsgemäß übersteigt.

Stillzeit

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. Wenn eine Untersuchung mit In-111 markierten Blutzellen unerlässlich ist, ist keine Unterbrechung des Stillens notwendig.

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

Es sind keine Studien auf Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben für unerwünschte Wirkungen werden wie folgt definiert:

sehr häufig: > 1 von 10 Patienten

häufig: ≤ 1 von 10, aber > 1 von 100 Patienten

gelegentlich: ≤ 1 von 100, aber > 1 von 1000 Patienten

selten: ≤ 1 von 1000 aber > 1 von 10 000 Patienten

sehr selten: ≤ 1 von 10000 Patienten, einschließlich Einzelfälle

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit In-111 markierten Blutzellen beschrieben (d.h. Suspension von markierten Blutzellen zur Reinjektion)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt (kann auf Grundlage der erhältlichen Daten nicht abgeschätzt werden)

Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktionen

Nach Applikation von Indium-111-markierten Blutzellen wurden sehr selten

Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die durch Hautreaktionen oder generalisierte, möglicherweise anaphylaktoide Symptome gekennzeichnet waren. Zu beachten ist auch, dass Substanzen, die bei der Aufbereitung der Blutzellen verwendet werden, Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können. Es ist wichtig, dass die zur Sedimentierung verwendeten Reagenzien durch sorgfältiges Waschen aus den Zellpräparationen entfernt werden, bevor die Zellen dem Patienten reinjiziert werden (siehe auch 4.4).

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Die effektive Strahlendosis liegt bei Gabe der maximal empfohlenen Aktivität dieses Arzneimittels von 30 MBq Indium-111-markierten Leukozyten bei 10,8 mSv. Bei einer maximal zu applizierenden Aktivität von 18,5 MBq Indium-111-markierten Thrombozyten beträgt die effektive Dosis für einen Erwachsenen 7,2 mSv.

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 das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer versehentlichen Verabreichung einer zu hohen Aktivität von Indium-111-markierten Blutzellen können nur sehr wenige Gegenmaßnahmen ergriffen werden, da die Elimination des Radionuklids völlig vom normalen physiologischen Prozess der Zellyse abhängig ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika zur Erkennung von Entzündungen und Infektionen
ATC code: V09 H B01

Bei den für die diagnostischen Verfahren zur Anwendung kommenden geringen Substanzmengen sind keine pharmakodynamischen Wirkungen der mit Indium(¹¹¹In)Oxinat markierten Blutzellen zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indium bildet mit 8-Chinolinol (Oxin) einen gesättigten Komplex im Verhältnis 1:3. Der Komplex ist neutral und lipidlöslich und ermöglicht durch diese Eigenschaften ein Eindringen in die Zellmembran. In der Zelle wird Indium fest an die Bestandteile des Zytoplasmas gebunden. Eine Austauschreaktion zwischen dem Oxin und subzellulären Bestandteilen, die einen stärkeren Komplex als Oxin mit Indium-111 bilden, wird bei der Indium-111-Markierung von Zellen vermutet. Die niedrige Stabilitätskonstante des Indiumoxin-Komplexes von 10^{10} rechtfertigt diese Annahme. Mit Indium-111 markierte Blutzellen verteilen sich nach Reinjektion wie unmarkierte Blutzellen und erlauben somit die szintigrafische Darstellung von Regionen mit erhöhter Akkumulation.

Verteilung/ markierte Leukozyten

Nach Injektion markierter Leukozyten in gesunde Probanden werden 60 % der Aktivität sofort in Leber, Milz, Knochenmark und in andere Gewebe aufgenommen. In die Lunge findet eine Aufnahme nur vorübergehend für sehr kurze Zeit statt. Die verbleibende Aktivität wird aus dem Blut exponentiell mit einer Halbwertszeit zwischen 5 und 10 Stunden eliminiert. Daraus resultiert eine endliche Aufnahme von 20 % der Aktivität in die Leber, 25 % in die Milz, 30 % in das Knochenmark und 25 % in andere Organe. Blutclearance und biologische Verteilung können von Patient zu Patient sehr große Unterschiede zeigen. Sie sind außerdem abhängig vom Zustand der reinjizierten Zellen und von den Markierungsbedingungen. Mit Indium-111 markierte Leukozyten reichern sich in entzündlichen Prozessen und in Abszessen an.

Verteilung/ markierte Thrombozyten

Thrombozyten, die mit Indium-111 markiert waren, werden bei gesunden Probanden nach der intravenösen Injektion schnell in die Zellpools von Leber und Milz aufgrund von Gleichgewichtsverteilungen aufgenommen. Die restlichen Zellen verbleiben über einen durch die Lebensdauer der Thrombozyten

bestimmten Zeitraum im Blut. Ungefähr 30 % der injizierten Dosis finden sich sofort in der Milz und 8 % in der Leber. Die restliche Aktivität wird aus dem Blut mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Tagen entfernt und verteilt sich auf Milz (10 %), Leber (17 %), Knochenmark (18 %) und andere Gewebe (ca. 10 %).

Die normale Lebensdauer der Thrombozyten im Blut beträgt 9 Tage. Danach werden die Zellen abhängig von ihrem Alter hauptsächlich in Milz und Knochenmark zerstört. Bei verschiedenen Krankheiten, wie z. B. in Thrombozytopenie, ist die Lebenszeit der Thrombozyten verkürzt.

Markierte Thrombozyten wandern auch zu sich bildenden Thromben und Regionen imminenter Transplantatabstoßungen.

Die Clearance der Aktivität aus Leber und Milz geht sowohl im Falle von markierten Leukozyten als auch bei markierten Thrombozyten sehr langsam vonstatten. Darüber hinaus wird Aktivität nur in geringem Maße im Urin und in den Fäzes ausgeschieden. Der wichtigste Eliminationsweg führt wahrscheinlich über den Zerfall des Indium-111 zu stabilem Cadmium. Zur Berechnung der Strahlenexposition wurde jedoch angenommen, dass die Ganzkörperclearance analog zu der von Indiumionen (Halbwertszeit 70 Tage) abläuft.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Versuchen, bei denen Indium (In111) Oxinate in Dosen von 0,3 mg Oxin/kg an Ratten verabreicht wurden, zeigten die Tiere keine Symptome, die der verabreichten Substanz zuzuordnen gewesen wären.

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen eine embryotoxische und teratogene Wirkung von Indiumverbindungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Indium (In111) Oxinate-Lösung:

Natriumacetat Trihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

Tris-Puffer-Lösung:

Trometamol, Salzsäure, Wasser für Injektionslösungen in 3 ml

6.2 Inkompatibilitäten

Da Kompatibilitätsstudien fehlen, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfallszeitpunkt nicht mehr verwendet werden.

Die Haltbarkeit der noch verschlossenen Pufferlösung beträgt 3 Jahre.

Die bereits mit der Pufferlösung versetzten Markerzubereitung ist zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

Der Verfallszeitpunkt ist 1 Tag nach dem Aktivitätsreferenz-Zeitpunkt. Für Verfallszeitpunkt und Aktivitätsreferenz-Zeitpunkt siehe äußere Umhüllung oder Lieferschein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Markerzubereitung nicht über 25°C lagern und in der Originalverpackung aufbewahren.

Die Lagerung muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung Indium (In111) Oxinate enthält:

1 Fläschchen mit 37 MBq (1 mCi) Indium (In111) Oxinate-Lösung in 1 ml (farblose Bördelkappe)

Sowie zusätzlich

1 Durchstechflasche 0,2 M Tris-Puffer-Lösung in 3 ml (gelbe Bördelkappe)

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.

Radiopharmaka sollten unter Beachtung der Anforderungen des Strahlenschutzes und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es müssen geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Hinweise 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.

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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

4966.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16-04-1985 / 05-05-2009

10. STAND DER INFORMATION

15 Mai 2019

11. DOSIMETRIE

Die Dosiskalkulation für ^{111}In -markierte Thrombozyten und Leukozyten (Tabellen 2 und 4) erfolgte unter Berücksichtigung der MIRD Dose No. 15 und OLINDA/EXM (MG Stabin et al., Health Physics 85 (2003) 294-310).

Das Verteilungsmuster der ^{111}In -markierten Thrombozyten entstammt der ICRP 53 sowie in Verbindung mit der MIRD DOSE No. 15; die entsprechenden Angaben zu ^{111}In -markierten Leukozyten sind in Anlehnung an ICRP 53 berechnet.

Die Angaben zur Organweildauer von ^{111}In -markierten Leukozyten sind der ICRP 53 entnommen, die entsprechenden Angaben zu ^{111}In -markierten Thrombozyten sind aus MIRD 15 entnommen.

Tabelle 1: Organverweildauer τ für ^{111}In - markierte Thrombozyten (MIRD 15 biokinetics)

Organ	^{111}In τ (h)	$^{114\text{m}}\text{In}$ τ (h)
Blut	35.0	80.2
Leber	14.5	408
Rotes Knochenmark	8.1	304
Milz	33.4	676
Übriges Gewebe	6.9	256

Tabelle 2: Absorbierte Dosis für ^{111}In -markierte Thrombozyten pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq) unter der Annahme einer Verunreinigung von 0.5 kBq $^{114\text{m}}\text{In}$ /MBq ^{111}In

Zielorgan	Erw.	Weibl.	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0.32	0.42	0.42	0.64	0.89	1.48
Hirn	0.022	0.029	0.026	0.033	0.048	0.086
Brust	0.061	0.073	0.073	0.13	0.21	0.35
Gallenblasenwand	0.22	0.27	0.27	0.44	0.70	1.05
Unterer Dickdarm	0.053	0.072	0.071	0.11	0.18	0.30
Dünndarm	0.088	0.11	0.11	0.19	0.29	0.51
Magenwand	0.33	0.38	0.37	0.55	0.75	1.18
Oberer Dickdarm	0.098	0.12	0.12	0.20	0.33	0.57
Herz	0.36	0.44	0.46	0.67	0.99	1.67
Nieren	0.39	0.47	0.47	0.71	1.04	1.66
Leber	0.55	0.71	0.72	1.05	1.47	2.59
Lungen	0.25	0.33	0.35	0.49	0.74	1.34
Muskel	0.079	0.101	0.101	0.15	0.22	0.40
Ovarien	0.056	0.071	0.076	0.11	0.19	0.31
Pankreas	0.60	0.73	0.73	1.05	1.59	2.51
Rotes Knochenmark	0.20	0.21	0.22	0.34	0.57	1.20
Knochenzellen	0.19	0.24	0.24	0.37	0.59	1.28
Haut	0.035	0.043	0.043	0.066	0.11	0.21
Milz	7.8	9.3	11.0	16.3	24.9	42.9
Testes	0.016		0.022	0.037	0.060	0.117
Thymus	0.088	0.10	0.10	0.14	0.20	0.33
Schilddrüse	0.060	0.073	0.089	0.14	0.27	0.50
Blasenwand	0.029	0.037	0.039	0.069	0.11	0.21
Uterus	0.046	0.060	0.061	0.101	0.16	0.28
Übriges Gewebe	0.12	0.15	0.15	0.23	0.34	0.61
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0.35	0.42	0.47	0.69	1.05	1.83

Tabelle 3: Organverweildauer τ für ^{111}In -markierte Leukozyten (ICRP 53 biokinetics)

Organ	¹¹¹ In τ (h)	^{114m} In τ (h)
Blut	3.66	4.02
Leber	17.9	200
Rotes Knochenmark	26.9	300
Milz	22.4	250
Übriges Gewebe	22.4	250

Tabelle 4: Absorbierte Dosis für ¹¹¹In-markierte Leukozyten pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq) unter der Annahme einer Verunreinigung von 0.5 kBq ^{114m}In / MBq ¹¹¹In

Zielorgan	Erw.	Weibl.	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0.31	0.39	0.38	0.55	0.75	1.25
Hirn	0.036	0.053	0.045	0.061	0.10	0.20
Brust	0.069	0.084	0.083	0.13	0.21	0.36
Gallenblasenwand	0.28	0.33	0.32	0.51	0.77	1.20
Unterer Dickdarm	0.12	0.16	0.15	0.23	0.32	0.53
Dünndarm	0.15	0.18	0.18	0.28	0.42	0.69
Magenwand	0.28	0.32	0.32	0.48	0.67	1.08
Oberer Dickdarm	0.15	0.19	0.19	0.29	0.46	0.76
Herz	0.16	0.20	0.20	0.29	0.42	0.71
Nieren	0.31	0.37	0.37	0.56	0.80	1.26
Leber	0.67	0.85	0.86	1.25	1.74	3.06
Lungen	0.15	0.20	0.20	0.28	0.41	0.73
Muskel	0.10	0.13	0.13	0.19	0.28	0.51
Ovarien	0.13	0.16	0.16	0.23	0.34	0.55
Pankreas	0.49	0.59	0.59	0.86	1.29	2.05
Rotes Knochenmark	0.49	0.48	0.54	0.83	1.47	3.25
Knochenzellen	0.38	0.48	0.48	0.73	1.17	2.61
Haut	0.054	0.066	0.065	0.10	0.16	0.31
Milz	5.25	6.23	7.35	10.9	16.6	28.6
Testes	0.047		0.061	0.095	0.15	0.27
Thymus	0.086	0.10	0.10	0.15	0.22	0.38
Schilddrüse	0.060	0.068	0.077	0.11	0.19	0.34
Blasenwand	0.078	0.094	0.10	0.16	0.24	0.41
Uterus	0.11	0.13	0.14	0.20	0.30	0.50
Übriges Gewebe	0.15	0.18	0.18	0.28	0.42	0.74
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0.33	0.39	0.43	0.64	0.97	1.75

Die Verabreichung von 3 MBq Indium-111-markierten Leukozyten an Kleinkinder bis zu einem Jahr resultiert in einer absorbierten Dosis von 85,8 mGy in der Milz und in einer effektiven Dosis von 5,3 mSv. Bei der Verabreichung von 1,85 MBq Indium-111-markierten Thrombozyten beträgt die von der Milz absorbierte Dosis 79,4 mGy und die effektive Dosis 5,5 mSv.

Gemäß der ICRP80 beträgt die effektive Strahlendosis bei Erwachsenen für Indium-111-markierte Leukozyten 0,36 mSv/MBq. Die effektive Strahlendosis liegt bei Gabe der maximal empfohlenen Aktivität dieses Arzneimittels von 30 MBq Indium-111-markierten Leukozyten bei 10,8 mSv.

Gemäß der ICRP80 beträgt die effektive Strahlendosis bei Erwachsenen für Indium-111-markierte Thrombozyten 0,39 mSv/MBq. Bei einer maximal zu applizierenden Aktivität von 18,5 MBq Indium-111-markierten Thrombozyten beträgt die effektive Dosis für einen Erwachsenen 7,2 mSv.

Indium-111 Zerfall

Zeitraum vor Referenz- Zeitpunkt	Faktor	Zeitraum nach Referenz- Zeitpunkt	Faktor
4 Tage	2,70	1 Tag	0,78
3 Tage	2,11	2 Tage	0,61
2 Tage	1,64	3 Tage	0,48
1 Tag	1,28	4 Tage	0,37
		5 Tage	0,28

Eine Aktivität von 37 MBq Indium-111, die durch 4 mm Blei abgeschirmt ist, bewirkt im Abstand von 0,5 m eine Dosisrate von $0,0075 \times 10^{-3} \mu\text{Sv/h}$.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Markierungsvorschrift

Radiopharmazeutika zur Anwendung an Patienten sollten durch den Anwender so hergestellt werden, dass sowohl die radiologische Sicherheit als auch die radiopharmazeutische Qualität des Präparates gewährleistet ist. Geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen, die den Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis genügen, sollten angewendet werden, um die Sterilität des Produktes während und nach der Markierung der Indium (In111) Oxinate Lösung beizubehalten.

Aufgrund der kleinen Menge an chemischen Substanzen im Produkt sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen außer denen zu treffen, die wegen der radioaktiven und pharmazeutischen Natur des Präparates zu beachten sind. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung von radioaktiven Materialien sollten beachtet werden. Nach Gebrauch sollten alle Materialien, die mit der Zubereitung und Gabe des Radiopharmazeutikums in Kontakt gekommen sind, einschließlich nicht aufgebrauchtes Produkt oder dessen Behälter, dekontaminiert und als radioaktiver Abfall behandelt werden und gemäß den Vorschriften der lokalen Behörden entsorgt werden. Kontaminiertes Material sollte als radioaktiver Abfall über autorisierte Entsorgungswege entsorgt werden.

Anleitung für die Markierung von Blutzellen:

- Markierung von Leukozyten

- 1) In einer 50-ml-Spritze werden 4,5 ml Acid-Citrate-Dextrose (ACD), 30 ml Blut und 3 ml Hydroxyethylstärke vorsichtig gemischt,
- 2) Das Sediment wird 45 – 60 min auf dem Kolben der Spritze stehen gelassen,
- 3) Das platelet-rich plasma (PLRP) wird mittels Butterfly-System in sterile Fläschchen überführt. Verunreinigungen mit Erythrozyten sind zu vermeiden.
- 4) Das PLRP ist bei 130 – 170 Umdrehungen für 5 – 10 min zu zentrifugieren.
- 5) Der gesamte Überstand an Plasma ist zu entfernen und in sterile Fläschchen zu überführen.
- 6) Das Zentrifugat wird in 2 ml PLRP oder Kochsalzlösung resuspendiert.
- 7) Der Überstand an Plasma wird bei 1000 g für 10 Minuten zentrifugiert.
- 8) Der Überstand wird in sterile Fläschchen überführt.
- 9) Zu 1 ml Indium (In111) Oxinate wird 0,4 ml TRIS Pufferlösung gegeben. Um eine mögliche Adsorption an der Glaswand der Durchstechflasche oder der Spritze zu verhindern, sollte die Zugabe möglichst kurz vor Markierung der Blutzellen erfolgen.
- 10) 4 – 37 MBq Indium (In111) Oxinate werden für 10 min in der Suspension inkubiert.
- 11) Das Plasma wird auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt, d. h. 0,8 ml ACD auf 10 ml Plasma.
- 12) Das so eingestellte Plasma wird zur markierten Zellsuspension zugegeben.
- 13) Die Suspension wird anschließend bei 170 Umdrehungen für 5 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird zur Messung der Aktivität zurückbehalten (=A).
- 14) Das Zentrifugat wird in 2 – 5 ml eingestelltem Plasma resuspendiert und die Aktivität bestimmt (=B).
- 15) Der Prozentsatz an markiertem Material wird berechnet: $= B/(A+B)$.

- Markierung von Thrombozyten

- 1) 42,5 ml Blut wird in 7,5 ml ACD gesammelt und bei 200 g für 15 min zentrifugiert.
- 2) Der Überstand und platelet-rich plasma (PRP) wird mit einer Spritze aufgenommen, wobei 1 ml PRP

- mit 0,1 ml ACD versetzt. Das PRP wird bei 640 g zentrifugiert.
- 3) Nach Entfernen des platelet-poor plasma (PPP) Überstandes wird das Zentrifugat mit 3 ml Kochsalzlösung resuspendiert.
 - 4) 0,4 ml TRIS Pufferlösung werden zu 1 ml Indium (In111) Oxinate hinzugegeben. Um eine mögliche Adsorption an der Glaswand der Durchstechflasche oder der Spritze zu verhindern, sollte die Zugabe möglichst kurz vor Markierung der Blutzellen erfolgen.
 - 5) Die Thrombozyten-Suspension wird mit 4 – 37 MBq ¹¹¹In Oxinate markiert.
 - 6) Die Suspension wird bei Raumtemperatur für 20 Minuten inkubiert.
 - 7) Nach erfolgter Inkubation wird der Anteil an PPP zu einem Volumen von 5 ml hinzugefügt und die Aktivität bestimmt.
 - 8) Freies (d. h. ungebundenes) Indium wird als Überstand durch Zentrifugieren bei 1000 g für 15 min entfernt.
 - 9) Die Thrombozyten werden in 3 ml PPP resuspendiert und auf 5 ml mit PPP aufgefüllt.
 - 10) Die Aktivität der Suspension wird zur Bestimmung der Markierungseffizienz wiederum berechnet.
 - 11) Die Suspension ist nun gebrauchsfertig.

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig