



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stabilised Ceretec™

0,5 mg

Kit für ein radioaktives Arzneimittel/Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Exametazim

Eine Durchstechflasche enthält: 0,5 mg Exametazim (HM-PAO).

Stabilised Ceretec wird nach Markierung durch eine geeignete Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Lösung verwendet. Das Radionuklid ist nicht in diesem Kit enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel/Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Nach Markierung mit Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Lösung wird Stabilised Ceretec in folgenden Anwendungsgebieten bei Erwachsenen eingesetzt:

Neurologie

Stabilised Ceretec wird angewendet bei der Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT). Bei der Gehirnperfusions-SPECT ist das diagnostische Ziel die Erkennung von Störungen im regionalen zerebralen Blutfluss, wie zum Beispiel:

- bei der Untersuchung von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen (speziell bei akutem Schlaganfall, chronischer Ischämie oder transitorischen ischämischen Attacken);
- bei der präoperativen Lateralisation und Lokalisierung von epileptogenen Herden;
- bei der Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf Demenz (speziell bei der Alzheimer Krankheit und frontotemporalen Demenz);
- als unterstützende Maßnahme bei der Diagnose des Hirntodes.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Die für die Aufzeichnung einer Hirn-ECT-Studie gebräuchliche Aktivitätsmenge beträgt beim Erwachsenen (70 kg) 555 - 1110 MBq ^{99m}Tc-Exametazim.

Nierenfunktionsstörung

Die anzuwendende Aktivität ist sorgfältig abzuwägen, da es bei diesen Patienten möglicherweise zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann.

Anwendung bei Kindern

Die Anwendung von ^{99m}Tc -Exametazim mit Cobalt-chlorid-Lösung bei Kindern wird nicht empfohlen, da keine klinischen Erfahrungen zu Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Dosimetrie bei Kindern vorliegen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung am Patienten rekonstituiert werden.

Injektionslösung für die intravenöse Anwendung.

Die vorschriftsmäßig hergestellte ^{99m}Tc -Exametazim-Injektionslösung wird im Regelfall einmalig intravenös injiziert.

Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels vor Verabreichung am Patienten, siehe Abschnitt 12.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildgebung

Die Datenakquisition kann bereits zwei Minuten nach Ende der Injektion begonnen werden. Sie ist bis mindestens 5 Stunden nach Injektion möglich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6.

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktion

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, darf keine weitere Zufuhr des Arzneimittels erfolgen. Falls notwendig, sind entsprechende Gegenmaßnahmen einzuleiten. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente (u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) und Medikamente griffbereit sein.

Individuelle Nutzen/Risiko Abwägung

Bei jedem Patienten ist sorgfältig zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen. Um die benötigte diagnostische Information zu erhalten, darf die anzuwendende Aktivität nicht höher als erforderlich bemessen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erforderlich, da es zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann.

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydratisiert sein und in den ersten Stunden nach der Untersuchung aufgefordert werden so häufig wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.

Besondere Warnhinweise

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

Hinweise zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien über Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt und bisher wurden keine Arzneimittelwechselwirkungen berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, an einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Menstruation ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall einer möglichen Schwangerschaft (wenn eine Menstruation ausgeblieben ist, die Periode sehr unregelmäßig ist etc.) sollten alternative Untersuchungsmethoden, ohne ionisierende Strahlung (falls vorhanden), der Patientin angeboten werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Untersuchungen zur Embryotoxizität von Exametazim vor. Tierversuche zu reproduktionstoxikologischen Eigenschaften wurden mit diesem Präparat nicht durchgeführt. Über die klinische Anwendung des Arzneimittels bei Schwangeren sind keine Daten verfügbar.

Nuklearmedizinische Untersuchungen an Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Während der Schwangerschaft dürfen daher nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter und den Feten das Risiko der Untersuchung bei Weitem übersteigt.

Stillzeit

Vor Anwendung des radioaktiven Arzneimittels an einer stillenden Mutter ist zu prüfen, ob die Anwendung auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und welches radioaktive Arzneimittel im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch am besten geeignet ist. Falls eine Anwendung unumgänglich ist, muss das Stillen bis mindestens 12 Stunden nach Injektion unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

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

Studien über die Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 1110 MBq bei 10,3 mSv für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht liegt, sind diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktion, inklusive Ausschlag, Erythem, Urtikaria, Angioödem, Juckreiz

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hautrötung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Asthenische Zustände (z. B. Unwohlsein, Erschöpfung)

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Minimierung der Strahlenbelastung bei Überdosierung mit [^{99m}Tc]Technetium-Exametazim sollte die Strahlenexposition des Patienten durch ein vermehrtes Ausscheiden des Radionuklids mittels häufiger Blasen- und Darmentleerung reduziert werden. Eine Schätzung der effektiven, angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Radiodiagnostika, Zentrales Nervensystem, [^{99m}Tc]Technetium-Exametazim

ATC-Code: V09AA01.

Bei den in diagnostischen Verfahren zur Anwendung kommenden Substanzmengen sind nach bisherigen Erkenntnissen keine pharmakodynamischen Wirkungen des ^{99m}Tc-Exametazims zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung und Aufnahme in die Organe

Nach den Ergebnissen von Probandenstudien folgt nach intravenöser Injektion der Übergang des ^{99m}Tc-Exametazim-Primärkomplexes in das intrazelluläre Kompartiment verschiedener

Organe und Gewebe weitgehend einer "First-pass"-Kinetik. Somit wird die maximale Hirnretention, die sich zwischen 3,5 % und 7 % der injizierten Radioaktivitätsmenge bewegt, bereits innerhalb der ersten Minute der Injektion erreicht. Abgesehen von einer kurzen Washout-Phase während ca. 2 Minuten p.i., bei der höchstens 15 % der maximalen Hirnradioaktivität wieder entfernt werden, bleibt die auf radioaktiven Zerfall korrigierte Retention während der nächsten 24 Stunden nahezu konstant. Während dieser Initialphase findet auf intrazellulärer Ebene die - *in vitro* unerwünschte, jedoch hier essentielle - Umwandlung des ^{99m}Tc-Exametazim-Primärkomplexes in den Sekundärkomplex bzw. in weitere polare Folgeprodukte mit sehr großer Geschwindigkeit statt. Die polaren Folgeprodukte können das zelluläre Kompartiment nicht mehr oder nur in unwesentlichem Umfang verlassen. Somit wird eine Fixierung ("Trapping") des momentanen Hirndistributionsmusters der Technetium-99m-Radioaktivität erreicht. Dieser Vorgang stellt das wesentliche Funktionsprinzip des Arzneimittels dar. Er macht die vergleichsweise langsame Datenakquisition von SPECT-Systemen mit rotierender Gammakamera erst möglich.

Elimination

Die nicht an das Hirn assoziierte Radioaktivität erfährt eine relativ ubiquitäre Verteilung in verschiedenen Organen und Geweben. So werden ca. 30 % der injizierten Aktivität unmittelbar nach Injektion im Gastrointestinaltrakt lokalisiert, wobei etwa die Hälfte davon während der ersten 48 Stunden nach Darmpassage ausgeschieden wird. Gleichzeitig werden ca. 40 % der injizierten Radioaktivität über die Harnwege eliminiert, womit insbesondere eine sehr günstige generelle Reduktion des Muskel/Weichteil-Hintergrundes erreicht werden kann.

Da das Arzneimittel ausschließlich intravenös injiziert wird, entfallen Angaben zur Bioverfügbarkeit.

Die *in vitro*-Stabilisierung des ^{99m}Tc-Exametazims mit Cobalt(II)-chlorid scheint keine Wirkung auf die *in vivo*-Pharmakokinetik des Komplexes auszuüben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Chemotoxizität des Exametazims als stabilisierte Kitformulierung wurde an zwei Tierspezies geprüft.

In Versuchen zur akuten Toxizität mit intravenös injizierten ^{99m}Tc-Exametazim-Dosen, welche (bei Ratten) dem 1000fachen bzw. (bei Kaninchen) dem 2000fachen der maximalen Humandosis (MHD = Inhalt eines Fläschchens/70 kg Körpergewicht) entsprachen, als auch im chronischen Toxizitätsversuch, bei dem innerhalb von 14 Tagen eine kumulative Dosis von 14000 x MHD verabreicht wurde, konnten keine Anzeichen einer systemischen Toxizität beobachtet werden.

Es existieren keine Hinweise, dass das Toxizitätsprofil der stabilisierten Formulierung des ^{99m}Tc-Exametazims signifikant vom Toxizitätsprofil der nicht stabilisierten Formulierung abweicht.

In Studien zur Mutagenität wurden für die stabilisierte Formulierung des ^{99m}Tc-Exametazims *in vitro* im Ames-Test (bakterielle Mutation), in Untersuchungen auf Chromosomenaberrationen in Human-Lymphozyten und im Maus-Lymphoma-Thymidinkinase-Assay schwach mutagene Wirkungen nachgewiesen. Keine Mutagenität wurde in zwei *in vivo*-Assays (Mikrokerntests an Knochenmark und Leber von Ratten) beobachtet.

Cobalt(II)-Ionen oder Cobalt-Komplexe haben in den Mengen, die in stabilisierten ^{99m}Tc-Exametazim-Zubereitungen vorliegen, keine bekannten Nebenwirkungen und werden aus der Blutbahn schnell über die Nieren ausgeschieden.

Studien über Reproduktionstoxikologie liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cerotec-Komponente

Durchstechflasche enthält: 7,6 µg Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (mindestens 0,6 µg Zinn(II) und höchstens 4,0 µg Gesamtzinn), 4,5 mg Natriumchlorid und Stickstoff.

Cobalt-Stabilisator-Lösung

Durchstechflasche enthält: 250 µg Cobalt(II)-chlorid · 6H₂O in 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Oxidierende Substanzen, wie z. B. Sauerstoff aus der Luft, können die Bildung des ^{99m}Tc-Exametazim-Primärkomplexes beeinträchtigen. Bei der Rekonstitution der Cerotec-Komponente darf deshalb keine Luft in die Durchstechflasche injiziert werden. ^{99m}Tc-Exametazim darf nur mit den für die Rekonstitution und Stabilisierung empfohlenen Substanzen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt bis zu 52 Wochen ab Herstellungsdatum. Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum verwendet werden.

Die fertige Injektionslösung nicht über 25 °C aufbewahren und nicht einfrieren. Sie darf nur bis zu 6 Stunden nach Zubereitung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Markierungskit nicht über 25 °C aufbewahren und nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen der rekonstituierten Injektionslösung siehe Abschnitt 6.3.

Die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials sind einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die gefriergetrocknete Komponente des Kits (Cerotec-Komponente) ist in Durchstechflaschen aus Neutralglas enthalten. Nach Gefriertrocknung werden die Durchstechflaschen mit Stickstoff bei geringem Unterdruck aufgefüllt und mit Stopfen aus Chlorbutylgummi und Aluminiumbördelkappen verschlossen.

Die Cobalt-Stabilisator-Lösung ist in Durchstechflaschen aus Neutralglas enthalten, die mit Stopfen aus Chlorbutylgummi und Aluminiumbördelkappen verschlossen sind.

Packungen mit jeweils 2 oder jeweils 5 Durchstechflaschen der Cerotec-Komponente und der Cobalt-Stabilisator-Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Ihr Empfang, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Die Inhalte der Durchstechflaschen sind nur zur Präparation von Stabilised Ceretec bestimmt und dürfen am Patienten ohne vorherige Präparation nicht direkt angewendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche, die den Wirkstoff Exametazim enthält (Ceretec-Komponente), ist ausschließlich für die Zubereitung einer radioaktiven mit Technetium-99m markierten Injektionslösung bestimmt.

Der Inhalt der Durchstechflasche mit Cobalt-Stabilisator-Lösung sollte nur für die Stabilisierung der ^{99m}Tc-Exametazim-Zubereitung (radioaktiv markierte Ceretec-Komponente) verwendet werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor Anwendung am Patienten siehe Abschnitt 12.

Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflaschen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Herstellung des Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf dieses nicht mehr verwendet werden.

Die Anwendung sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel sowie einer Strahlenbelastung der Anwender auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits vor der Präparation ist nicht radioaktiv. Dennoch muss nach Radiomarkierung durch eine Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Lösung Ph.Eur. eine adäquate Abschirmung der fertigen Präparation gewährleistet sein.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellen einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund externer Strahlung oder durch Kontaminationen durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind Vorsichtsmaßnahmen gemäß der nationalen Strahlenschutzverordnung zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Einzelheiten zu Lagerung, Eluierung, Verwendung und Entsorgung des sterilen ^{99m}Tc-Generators, der als Quelle für Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung zur Rekonstitution von Stabilised Ceretec verwendet wird, sind der dem Generator beigefügten Gebrauchsanleitung des Generatorherstellers zu entnehmen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Telefon: 05307/930-0

Durchwahl Auftragsannahme:

Telefon: 05307/930-71
Telefax: 05307/930-276

gebührenfrei: 0800/1007087
gebührenfrei: 0800/1007086

8. ZULASSUNGSNUMMER

12886.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.02.1993

Datum der letzten Verlängerung: 25.11.2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. DOSIMETRIE

Technetium-99m wird mittels eines [⁹⁹Mo/^{99m}Tc]-Generators hergestellt und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil zu betrachten ist.

Die Strahlenexposition (absorbierte Dosen) einzelner Organe nach Anwendung von ^{99m}Tc-Exametazim bei einem Erwachsenen wird gemäß ICRP 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) wie folgt geschätzt:

Organ	Absorbierte Dosis pro applizierter Aktivität (mGy/MBq)
	Erwachsene
Nebennieren	0,0053
Knochenoberfläche	0,0051
Gehirn	0,0068
Brustdrüse	0,0020
Gallenblasenwand	0,018
Magendarmtrakt	
Magenwand	0,0064
Dünndarmwand	0,012
Kolonwand	0,017
(obere Dickdarmwand	0,018)
(untere Dickdarmwand	0,015)
Herzwand	0,0037
Nieren	0,034
Leber	0,0086
Lunge	0,011
Muskeln	0,0028
Oesophagus	0,0026
Ovarien	0,0066
Pankreas	0,0051
Rotes Knochenmark	0,0034
Haut	0,0016
Milz	0,0043
Testes	0,0024
Thymus	0,0026
Schilddrüse	0,026
Harnblasenwand	0,023
Uterus	0,0066
Sonstiges Gewebe	0,0032

Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0093
--------------------------------------	---------------

Nach intravenöser Anwendung einer (maximal empfohlenen) Aktivität von 1110 MBq bei einem Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht beträgt die effektive Dosis 10,3 mSv. Bei einer angewandten Aktivität von 1110 MBq beträgt die absorbierte Dosis im Zielorgan Gehirn dabei 7,5 mGy und in den kritischen Organen Niere 37,7 mGy, Harnblasenwand 25,5 mGy, Gallenblasenwand 20 mGy und obere Dickdarmwand 20 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht geöffnet werden bevor der Stopfen desinfiziert wurde. Die Lösung wird dann entweder mit einer Einzeldosispritze oder mit geeignetem Schutzschild und steriler Einwegnadel oder unter Verwendung eines zugelassenen automatischen Verabreichungssystems über den Stopfen entnommen. Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Zubereitung der Präparation

- (i) Durchstechflasche mit Exametazim (Ceretec-Komponente) in Bleiabschirmung setzen. Gummistopfen mit beigelegtem Tupfer desinfizieren.
- (ii) Mit steriler 10-ml-Spritze 5,0 ml frisches Eluat eines sterilen Technetium-99m-Generators (Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung) in die Durchstechflasche injizieren. Falls notwendig, das Generatoreluat vorher mit physiologischer Kochsalzlösung auf die korrekte Radioaktivitätskonzentration (0,37 - 1,11 GBq in 5 ml) einstellen. Vor Abnahme der Spritze das gleiche Volumen Schutzgas zum Druckausgleich aus dem Raum oberhalb der Lösung ziehen. Die Durchstechflasche etwa 10 Sekunden schütteln, damit sich das Pulver vollständig auflöst.
- (iii) 1 bis 5 Minuten nach Rekonstitution mit einer 3-ml-Spritze 2 ml der Cobalt-Stabilisator-Lösung in die abgeschirmte Durchstechflasche injizieren. Vor Abnahme der Spritze 2 ml des Schutzgases zum Druckausgleich aus dem Raum oberhalb der Lösung ziehen. Für eine vollständige Durchmischung die Durchstechflasche etwa 10 Sekunden schütteln.
- (iv) Gesamtaktivität messen und Volumen der zu injizierenden Aktivitätsmenge errechnen.
- (v) Das mitgelieferte Etikett ausfüllen und die Durchstechflasche damit kennzeichnen.
- (vi) Die fertige Injektionslösung spätestens 6 Stunden nach Zubereitung verwenden. Falls erforderlich, können individuelle Patientendosen in Spritzen mit Verschlusskappen steril aufbewahrt werden (siehe Anmerkung 7.).
- (vii) Nicht verwendetes Material fachgerecht entsorgen.

Wichtige Anmerkungen

1. Für Zubereitungen mit höchster radiochemischer Reinheit nur frisch gewonnenes Generatoreluat zur Rekonstitution verwenden.
2. Das Eluat darf nur von einem Generator gewonnen werden, der mit Sicherheit schon einmal während der vorangegangenen 24 Stunden eluiert wurde. Es muss innerhalb von 4 Stunden nach der Gewinnung verwendet werden.
3. Die Ceretec-Komponente kann mit 0,37 - 1,11 GBq (10 - 30 mCi) Technetium-99m beladen werden.
4. Vor Rekonstitution der Ceretec-Komponente kann das Generator-Eluat mit physiologischer Kochsalzlösung zur Injektion auf die korrekte Radioaktivitätskonzentration (0,37 - 1,11 GBq Technetium-99m in 5 ml) verdünnt werden.

5. Nur ^{99m}Tc -Pertechnetat, das den Spezifikationen der Ph.Eur.-, USP- und BP-Monographien für Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Injektionslösung entspricht, sollte verwendet werden.
6. Der pH-Wert des Cobalt-stabilisierten ^{99m}Tc -Exametazims liegt im Bereich 5,0 - 8,0.
7. Wenn individuelle Patientendosen der stabilisierten ^{99m}Tc -Exametazim-Zubereitung in Spritzen aufbewahrt werden, muss nach dem Aufziehen der Injektionslösung ein kleines Volumen des Schutzgases aus der Durchstechflasche mit in die Spritze gezogen werden, damit sichergestellt ist, dass bis zur Injektion keine Lösung in der Kanüle verbleibt.
8. Die Haltbarkeit der rekonstituierten Exametazim-Komponente ohne Cobalt-Stabilisator-Lösung beträgt nur 30 Minuten.

Qualitätskontrolle der radiochemischen Reinheit der Präparation

Die radiochemische Reinheit ist vor der Anwendung am Patienten zu bestimmen.

Grundsätzlich sind drei verschiedene Verunreinigungen mit den nachfolgend beschriebenen Verfahren nachweisbar. Diese sind der sog. ^{99m}Tc -Exametazim-Sekundärkomplex, freies ^{99m}Tc -Pertechnetat sowie reduziertes hydrolysiertes ^{99m}Tc . Zur Bestimmung der radiochemischen Reinheit der Injektionszubereitung ist eine Kombination von zwei chromatographischen Systemen erforderlich.

Chromatographiesysteme

System 1:

stationäre Phase: GMCP-SA (Streifen 2 cm (± 2 mm) x 20 cm)
 Laufmittel: Butan-2-on (Methylethylketon, MEK), kein Aceton verwenden!
 Laufverhalten: ^{99m}Tc -Exametazim-**Sekundärkomplex** + reduziertes hydrolysiertes ^{99m}Tc : $R_f = 0 - 0,2$; lipophiler ^{99m}Tc -Exametazim-**Primärkomplex** + ^{99m}Tc -Pertechnetat: $R_f = 0,8 - 1,0$

System 2:

stationäre Phase: GMCP-SA (Streifen 2 cm (± 2 mm) x 20 cm)
 Laufmittel: 0,9 % wässrige Natriumchloridlösung
 Laufverhalten: lipophiler ^{99m}Tc -Exametazim-**Primärkomplex** + **Sekundärkomplex** + reduziertes hydrolysiertes ^{99m}Tc : $R_f = 0 - 0,2$; ^{99m}Tc -Pertechnetat: $R_f = 0,8 - 1,0$

Durchführung der Chromatographie

Aufsteigende Chromatographie. Probe mittels Kanüle als Punkt ca. 2,5 cm über Bodenende des Streifens auftragen. Laufmittelhöhe in der Chromatographiekammer 1 cm. Chromatographie sofort beginnen und bei einer Laufmittelfronthöhe von 14 cm beenden, Streifen aus dem Behältnis nehmen, Laufmittelfront markieren und Verteilung der Radioaktivität messen (Scanner, Gammakamera, Becquerelmeter etc.). Laufmittel möglichst nach jeder Chromatographie erneuern.

Berechnung der radiochemischen Reinheit des ^{99m}Tc -Exametazim Primärkomplexes

A = prozentualer Anteil des ^{99m}Tc -Exametazim-Sekundärkomplexes und des reduzierten hydrolysierten ^{99m}Tc

B = prozentualer Anteil des freien ^{99m}Tc -Pertechnetates

Aus System 1 erhält man A, aus System 2 erhält man B.

Die radiochemische Reinheit (Anteil des lipophilen ^{99m}Tc -Exametazim Komplexes an der Gesamtradioaktivität der Injektionslösung) beträgt

$$100 - (A + B) \%$$

Vorausgesetzt, dass Probennahme und Analyse innerhalb der empfohlenen

Verwendbarkeitsdauer der fertigen Injektionszubereitung erfolgen, kann eine radiochemische Reinheit von mindestens 80 % erwartet werden.

13. WEITERE INFORMATIONEN

Hersteller

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
NO-0485 Oslo
Norwegen

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Stabilised Ceretec ist eine Marke von GE Healthcare

GE und GE Monogram sind Marken der General Electric Company