



FACHINFORMATION:

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MAASOL

1,75 mg

Kit für ein radioaktives Arzneimittel/Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Macrosalb

1 Durchstechflasche mit 8,605 mg Lyophilisat enthält:

1,75 mg Macrosalb.

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

Die gebrauchsfertige Lösung enthält eine Aktivität von 187,5 MBq/ml bis 750 MBq/ml. Durch die Markierung entsteht eine [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalb-Injektionssuspension mit folgender, typischer Partikelgrößenverteilung:

- Jede Flasche enthält 2×10^6 Partikel $\pm 15\%$.
- 95 % der Partikel haben eine Größe zwischen 3 und 40 Mikrometer (Auszählung im Lichtmikroskop), und
- weniger als 0,2 % liegt zwischen 100 – 150 Mikrometer.
- Keine Partikel sind größer als 150 Mikrometer.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel/Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

MAASOL wird nach Markierung mit Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat-Lösung in Erwachsenen und Kindern angewendet.

Anwendungsgebiete bei Erwachsenen

Lungenperfusionsszintigraphie

- Diagnostik und Ausschluss der Lungenembolie sowie Verlaufskontrolle nach Lungenembolie.
- Begleitende Untersuchung bei Therapien, welche eine signifikante Verringerung der regionalen Lungenperfusion hervorrufen können, wie präoperative Untersuchung vor Lungen(teil)resektion, präoperative Untersuchung und Verlauf bei Lungentransplantation, sowie prätherapeutisch zur Unterstützung der Strahlentherapieplanung.

- Untersuchung und Verlaufskontrolle bei schweren obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen.
- Zur Diagnose des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und Quantifizierung der Shunt-Fraktion.

Radionuklidvenographie

- Als Alternative zur Ultraschall-Doppler-Untersuchung insbesondere in Kombination mit einer Lungenperfusionsszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose und zusätzlichem Verdacht auf Lungenembolie.

Anwendungsgebiete bei Kindern

- Nachweis und Quantifizierung des Parenchymschadens bei zystischer Lungenfibrose (Mukoviszidose) sowie rezidivierenden Bronchitiden bzw. Pneumonien und Verdacht auf Bronchiektasien.
- Evaluierung der Lungenperfusion vor und nach Operation kongenitaler Herzvitien oder Herzgefäßanomalien und Quantifizierung intrapulmonaler Rechts-Links-Shunts.
- Diagnostik und Ausschluss der Lungenembolie sowie Verlaufskontrolle nach Lungenembolie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Für die intravenöse Anwendung bei Erwachsenen (70 kg) werden Aktivitäten von 40 – 150 MBq, im Mittel 100 MBq, für die planare Lungenperfusionsszintigraphie und bis zu 200 MBq für die SPECT Lungenperfusionsszintigraphie empfohlen. Die durchschnittlich empfohlene Partikelzahl sollte beim Erwachsenen im Bereich zwischen 100 000 bis 300 000 liegen. Die maximale Partikelzahl von 700 000 pro Anwendung darf nicht überschritten werden. Die minimale Anzahl der Partikel pro verabreichter Dosis sollte bei 100 000 liegen, um eine optimale Bildqualität zu erhalten.

Bei Patienten mit schweren Herz-Kreislaufkrankungen, pulmonaler Hypertonie und begleitender respiratorischer Insuffizienz ist die Anzahl der Partikel auf ein Mindestmaß zu reduzieren, welches für eine optimale Darstellung erforderlich ist, wobei die Anzahl der Partikel maximal 200 000 betragen darf.

Für die Radionuklidvenographie werden bei Erwachsenen (70 kg), abhängig vom darzustellenden Gefäßgebiet, 150 – 300 MBq intravenös verabreicht.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen muss die klinische Notwendigkeit sorgfältig geprüft werden. Eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko ist bei dieser Patientengruppe erforderlich.

Bei Kindern muss die Zahl der zu verabreichenden Partikel reduziert werden. Bei einem

Neugeborenen sollte die Partikelzahl 50 000 und bei einem 1-jährigen Kind 150 000 Partikel nicht überschreiten. Eine Mindestdosierung von 30 000 Partikeln sollte nicht unterschritten werden.

Bei Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts sollte die Anzahl der Partikel bei
 Neugeborenen auf 1000 bis 5000,
 1-jährigen Kindern auf 5000 bis 15 000,
 5- und 10-jährigen Kindern auf 20 000 – 30 000,
 15-jährigen Kindern auf 20 000 bis 70 000 beschränkt werden.

Die Paediatric Task Group der EANM empfiehlt jedoch, dass die bei Kindern anzuwendende Aktivität entsprechend dem Körpergewicht gemäß folgender Tabelle als Bruchteil der Erwachsenenendosis berechnet wird:

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

Bei sehr kleinen Kindern sollte eine Aktivität von 10 MBq nicht unterschritten werden, damit eine ausreichende Bildqualität erzielt wird.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung am Patienten rekonstituiert werden.

Injektionssuspension für die intravenöse Anwendung.

Nachdem der Patient gehustet und mehrfach tief durchgeatmet hat, wird das Arzneimittel langsam während 3 - 5 respiratorischer Zyklen bzw. über mindestens 30 Sekunden intravenös injiziert, nach Möglichkeit aber nicht über einen liegenden Venenkatheter. Hierbei ist streng darauf zu achten, dass das radioaktive Material nicht in das umgebende Gewebe gelangt und kein Blut aspiriert wird, da sonst die Gefahr besteht, dass sich größere Aggregatkomplexe bilden.

Die intravenöse Injektion erfolgt nach offizieller Empfehlung in Rückenlage, wodurch die kraniokaudale Differenz ausgeglichen wird. Die Lungenuntersuchung kann sofort nach der Injektion beginnen. Andererseits gibt es Quellen, die anraten, die Injektion in der gleichen Position vorzunehmen, in der auch die Inhalation von radioaktivem Edelgas oder von Aerosolen erfolgte, d. h. vorzugsweise im Sitzen, wobei diese Position mindestens 5 Minuten vorher eingenommen werden soll. Hierdurch wird bei zeitversetzter Untersuchung von Ventilation und Perfusion und infolge der besseren Belüftung der Lungen im Sitzen der Gefahr von falsch positiven Befunden vorgebeugt.

MAASOL ist für eine einmalige Anwendung bestimmt. Eine Wiederholung der Untersuchung sollte nach frühestens 36 - 48 Stunden in Betracht gezogen werden.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

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

Bildgebung

Hinweise zur Partikelzahl um eine optimale Bildqualität zu erhalten, siehe Dosierung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen natives Humanalbumin sowie gegen unmarkiertes oder ^{99m}Tc-markiertes aggregiertes Humanalbumin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6.

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen

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 diagnostische Information zu erhalten, darf die anzuwendende Aktivität nicht höher als erforderlich bemessen werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern, siehe Abschnitt 4.2. Eine sorgfältige Prüfung der Indikation ist notwendig, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

Eine Schilddrüsenblockade vor Applikation der [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalbinjektionssuspension kann helfen, die Strahlenbelastung der Schilddrüse zu verringern, indem die Aufnahme des durch Metabolisierung in geringen Mengen entstehenden [^{99m}Tc]Technetium-Per technetats in diesem Organ reduziert wird.

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

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

Bei der Anwendung von [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalbinjektionssuspension an Patienten mit schwerer obstruktiver Lungenerkrankung, schwerer pulmonaler Hypertonie, respiratorischer Insuffizienz und möglichem oder bekanntem kardialen Rechts-Links-Shunt ist besondere Vorsicht erforderlich. Wenn Hinweise auf diese Erkrankungen bestehen, darf die Anwendung von MAASOL nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Zur Minimierung der Mikroembolie-Gefahr im Hirn- und Nierenkreislauf sollte hier die [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalbinjektionssuspension durch langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Die

Anzahl der Partikel ist so niedrig wie möglich zu halten. Bei Erwachsenen kann die Anzahl der Partikel auf 100 000 bis 200 000 Partikel reduziert werden, ohne dass die Bildqualität beim Nachweis von Perfusionsdefekten hierunter leidet. Eine inhomogene Aktivitätsverteilung kann auftreten, wenn die Anzahl der Partikel auf unter 100 000 beim Erwachsenen reduziert wird.

Um *in vivo*-Aggregate zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass nur homogen suspendierte Macrosalb-Aggregate injiziert werden. Deswegen sollte die Spritze unmittelbar vor der Injektion vorsichtig geschwenkt werden. Aus dem gleichen Grund sollte niemals Blut in die Spritze aufgezogen werden und es sollte nach Möglichkeit nicht über einen liegenden venösen Zugang injiziert werden, da dies eine unzureichende Durchmischung der Aktivität in der Pulmonalarterie zur Folge haben kann.

Die Gabe von anderen Radiopharmaka vor der Untersuchung mit [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalb kann die Interpretation der Lungenperfusionsszintigraphie erschweren, da Lungendefekte maskiert werden können.

Humanalbumin, das für die Herstellung von MAASOL verwendet wurde, stammt ausschließlich aus Humanplasma, das den Anforderungen der Monographie „Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung“ des Europäischen Arzneibuches in der aktuellen Fassung entspricht. Anlässlich jeder Plasmaspende, wird das Blut der Spender individuell mit geeigneten Methoden auf HBsAg, Antikörper gegen HIV-1, HIV-2 und HCV geprüft und muss als nicht reaktiv befunden werden. Entsprechend der Arzneibuchmonographie wird außerdem gepooltes Plasma auf HBsAg, HCV- und HIV-Antikörper sowie auf Erbmaterial von HCV geprüft.

Das Herstellungsverfahren enthält Schritte, deren virusinaktivierende bzw. virusabreichernde Wirkungen allgemein anerkannt werden.

Bisher wurde kein einziger Fall von viraler Kontamination durch die Anwendung von Humanserumalbumin, das nach den Spezifikationen der europäischen Pharmacopoeia, durch etablierte Prozesse hergestellt wurde, gemeldet. Dennoch kann das Risiko einer Übertragung infektiöser Krankheitserreger bei einer Verabreichung von Arzneimitteln, die Blutbestandteile enthalten, nicht mit endgültiger Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für Krankheitserreger, deren Natur heute noch unbekannt ist.

Bei der Anwendung von MAASOL wird, wie bei anderen Blutprodukten, empfohlen, die jeweilige Chargenbezeichnung in der Patientendokumentation festzuhalten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene Arzneimittel können Veränderungen in der biologischen Verteilung von [^{99m}Tc] Technetium-Macrosalb verursachen.

Pharmakologische Wechselwirkungen können ausgelöst werden durch Chemotherapeutika, Heparin und Bronchodilatoren.

Toxikologische Wechselwirkungen können hervorgerufen werden durch Heroin, Nitrofurantoin, Busulfan, Cyclophosphamid, Bleomycin, Methotrexat, Methysergid.

Pharmazeutische Wechselwirkungen: Bei Patienten, die eine intravenöse Therapie mit Magnesiumsulfat erhalten, können größere Aggregatkomplexe gebildet werden und in die Lunge gelangen.

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 potentiellen Schwangerschaft (wenn eine Menstruation ausgeblieben ist, die Periode sehr unregelmäßig ist, etc) sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne ionisierende Strahlung (falls vorhanden) angeboten werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur klinischen Anwendung von [^{99m}Tc] Technetium-Macrosalbinjektionssuspension während der Schwangerschaft vor.

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Daher darf [^{99m}Tc] Technetium-Macrosalbinjektionssuspension nur angewendet werden bei vitaler Indikation und wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko für Mutter und Kind bei Weitem übersteigt.

Stillzeit

Bevor [^{99m}Tc] Technetium-Macrosalbinjektionssuspension bei einer stillenden Mutter angewendet wird, muss geprüft werden, ob die Untersuchung nicht auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und welches Radiopharmazeutikum im Hinblick auf die Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch am Besten geeignet ist. Wird die Anwendung von [^{99m}Tc] Technetium-Macrosalbinjektionssuspension als notwendig erachtet, muss das Stillen bis 24 Stunden nach Anwendung 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

Sicherheitsaspekte hinsichtlich übertragbarer Krankheitserreger, siehe Abschnitt 4.4. 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

Erkrankung des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Gesichtsrötung und Schwitzen sowie Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauf-Funktion wie Veränderungen von Atmung, Puls, Blutdruck und Kollaps), einschließlich lebensbedrohlicher Anaphylaxie (bis hin zum Schock). Diese Reaktionen können auch mit Verzögerung auftreten. Lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 300 MBq bei 3,3 mSv liegt,

sind diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

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

Die maximale Anzahl der Macrosalb-Partikel darf nicht überschritten werden.

Bei Überdosierung der Partikelzahl kann es zu einer hämodynamisch wirksamen Gefäßblockade kommen. Bei ausgeprägten Veränderungen von Atmung, Puls und Blutdruck sind atmungs- und kreislaufstabilisierende Maßnahmen zu ergreifen.

Bei radioaktiver Überdosierung sollte die vom Patienten absorbierte Dosis durch Steigerung der Ausscheidung durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung reduziert werden. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Respirationstrakt, [^{99m}Tc]Technetium, Partikel zur Injektion, Macrosalb

ATC Code: VO9EB01.

Nach intravenöser Injektion von [^{99m}Tc]Technetium-Albumin-Makroaggregaten kommt es zu einem zeitlich begrenzten Verschluss von Lungenkapillaren und Arteriolen, welcher proportional der momentanen regionalen Lungendurchblutung ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung und Aufnahme in die Organe

Das Prinzip der Perfusions-Szintigraphie ist die Kapillarblockade. Nach intravenöser Injektion werden mehr als 90 % der [^{99m}Tc]Technetium-Albumin-Makroaggregate bei der ersten Lungenpassage in den Arteriolen und Kapillaren der Lunge zurückgehalten. Der Durchmesser der Makroaggregate liegt zwischen 10 und 100 µm. In Abhängigkeit von der Partikelgrößenverteilung wird etwa jede 1 000 000. Kapillare (Durchmesser < 20 µm) bzw. jede 1 000. Arteriole (Durchmesser > 20 µm) vorübergehend verschlossen. Das Ausmaß der regionalen Mikroembolisierung ist dabei direkt proportional der momentanen regionalen Lungenperfusion. Größere Partikel können zu einem Verschluss größerer Gefäße führen und damit Ursache artifizieller Durchblutungsstörungen sein. Hämodynamische Veränderungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Partikelgröße der [^{99m}Tc]Technetium-Albumin-Makroaggregate.

Elimination, Halbwertszeit, Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Eliminierung der Makroaggregat-Partikel aus der Lunge erfolgt durch mechanische Fragmentierung durch die systolisch-diastolischen Druckimpulse innerhalb der Kapillare und enzymatischen Abbau mit anschließender Phagozytose durch die Makrophagen des Retikuloendothelialen Systems.

Im Rahmen der Elimination kommt es zu einer Aktivitätsanreicherung in der Leber und den Nieren. Die Leberanreicherung, 15 Minuten nach Injektion, beträgt weniger als 5 %. Partikel mit 5 - 90 µm Durchmesser werden mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 2 - 8 Stunden aus der Lunge eliminiert. Mit zunehmender Partikelgröße nimmt auch die Eliminationshalbwertszeit zu. Etwa 40 % der injizierten Radioaktivität werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

Liegt ein Rechts-Links-Shunt vor, gelangt ein Teil der Makroaggregate in den großen Kreislauf und wird dort im Kapillarbett abgefangen. In diesem Falle ist beispielsweise eine zerebrale oder renale Embolisierung möglich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxischen Effekte der Humanserumalbumin-Makroaggregate hängen ab von ihrer Anzahl und Größe.

Der für die Toxizität verantwortliche pathophysiologische Mechanismus ist ein Anstieg des Lungenblutdrucks.

Bei Hunden traten nach Injektion von Partikeln mit einem Durchmesser von 10 - 50 µm (20-25 mg/kg KG) Anzeichen einer pulmonalen Toxizität (z.B. Tachypnoe) auf. Dosen von 20 - 50 mg/kg KG von Partikeln mit einem Durchmesser von 35 µm können wegen Versagen der Atmung zum plötzlichen Tod führen.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität sowie zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

0,175 mg Zinn(III)-chlorid-Dihydrat, Natriumacetat-Trihydrat, Poloxamer 238, Salzsäure, Stickstoff.

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Stabilität des radioaktiv markierten Arzneimittels nicht zu beeinträchtigen, darf [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalb nicht mit anderen Arzneimitteln oder Komponenten gemischt werden.

Nach Abschluss der radioaktiven Markierung kann das Arzneimittel mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, siehe Abschnitt 12.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 24 Monate ab Herstellungsdatum. Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum verwendet werden.

Die fertige Injektionssuspension nicht über 25°C aufbewahren und nicht einfrieren. Sie ist innerhalb von 6 Stunden aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2 - 8°C im Kühlschrank lagern.

Lagerungsbedingungen der rekonstituierten Injektionssuspension siehe Abschnitt 6.3.

Die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials sind einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt wird in einer 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem

Butylgummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe, geliefert.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen.

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 und angewendet werden. Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur zur Präparation von MAASOL bestimmt und darf am Patienten ohne vorherige Präparation nicht direkt angewendet werden.

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

Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Herstellung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf dieses nicht 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 Rekonstitution ist nicht radioaktiv. Dennoch muss nach Radiomarkierung durch eine Natrium^[99mTc]pertechnetat-Lösung Ph.Eur., eine adequate Abschirmung der fertigen Präparation erfolgen.

Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontaminationen durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar.. Daher sind Vorsichtsmaßnahmen gemäß der nationalen Strahlenschutzverordnung zu treffen.

Dieses Arzneimittel wird mit Technetium-99m verwendet. Für den Umgang mit radioaktiven Stoffen ist eine Genehmigung der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde erforderlich. Die Bestimmungen für den Umgang mit radioaktivem Material sind einzuhalten.

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

Radioaktive Abfälle müssen gemäß den national und international gültigen Vorschriften entsorgt werden. Einzelheiten zu Lagerung, Eluierung, Verwendung und Entsorgung des sterilen ^[99mTc]-Generators, der als Quelle für Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung zur Radiomarkierung von MAASOL verwendet wird, sind der dem Generator beigelegten 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: 0800/100 70 87
gebührenfrei: 0800/100 70 86

8. ZULASSUNGSNUMMER

29098.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 12. Juli 2006
Datum der Verlängerung: 23. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2014

11. DOSIMETRIE

[^{99m}Tc]Technetium wird mittels eines [⁹⁹Mo/^{99m}Tc]-Generators hergestellt und zerfällt unter Emission von Gamma-Strahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu [⁹⁹Tc]Technetium, das als quasi stabil angesehen werden kann.

Laut der Publikation 80 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) werden vom Patienten folgende Strahlendosen absorbiert:

Organ	Absorbierte Dosis je Einheit der angewendeten Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Blasenwand	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Knochenoberfläche	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Gehirn	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Brustdrüse	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Gallenblase	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Magen-Darm-Trakt					
Magen	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Dünndarm	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
(oberer Dickdarm	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(unterer Dickdarm	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Herz	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Nieren	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Leber	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Lunge	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muskeln	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Speiseröhre	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022

Organ	Absorbierte Dosis je Einheit der angewendeten Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Ovarien	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Bauchspeicheldrüse	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Rotes Knochenmark	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Haut	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Milz	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testes	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymusdrüse	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Schilddrüse	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Uterus	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Übrige Organe	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Effektive Dosis je Einheit verabreichter Aktivität (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Die effektive Dosis beträgt beim Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht bei einer verabreichten Aktivität von 300 MBq (maximale empfohlene Dosis) ca. 3,3 mSv. Die absorbierte Dosis im Zielorgan Lunge beträgt dabei 19,8 mGy und in den kritischen Organen Nebenniere 2,0 mGy, Blasenwand 2,6 mGy, Leber 4,8 mGy, Pankreas 1,7 mGy und Milz 1,2 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 Verabreichungssystem über den Stopfen entnommen. Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden. Neben den aseptischen Kautelen sind die üblichen Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit radioaktiven Stoffen zu beachten.

Zubereitung

1. MAASOL-Fläschchen in geeignete Bleiabschirmung stellen.
2. Oxidierende Substanzen, wie z.B. Sauerstoff, können die Effektivität des Arzneimittels beeinträchtigen. Die Zubereitung ist deshalb unter striktem Ausschluss von Luft durchzuführen. Die fertige Injektionssuspension muss luftdicht verschlossen aufbewahrt werden.
3. Mit steriler 10-ml-Spritze (keine Entlüftungsnadel verwenden!) zwischen 4 und 8 ml (entsprechend 1500 - 3000 MBq) Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung, Ph. Eur., (erforderlichenfalls verdünnt mit 0,9 % Natriumchlorid-Injektionslösung) in das abgeschirmte Fläschchen einspritzen. Vor Abnahme der Spritze den Überdruck im Fläschchen durch Entnahme des gleichen Volumens Schutzgas ausgleichen. Durch

wiederholtes Schwenken des abgeschirmten Fläschchens die Trockensubstanz in Suspension bringen; Schaumbildung vermeiden.

4. Bei Raumtemperatur 5 Minuten stehen lassen.
5. Gesamtaktivität messen und Volumen der zu injizierenden Aktivitätsmenge errechnen.
6. Fertige Injektionssuspension mit mitgeliefertem Etikett kennzeichnen.

Aus dem jetzt injektionsfertigen Präparat kann die berechnete Dosis entnommen werden. Die Injektionssuspension bleibt bei 2 – 25°C bis zu 6 Stunden verwendbar.

MAASOL ist in Mehrdosenbehältnissen abgefüllt. Jede Flasche enthält ca. 2 000 000 Macrosalb-Teilchen. Mit dem Inhalt einer Durchstechflasche können bis zu 10 Patienten untersucht werden. Der gesamte, markierte Inhalt einer Durchstechflasche darf unter keinen Umständen einem Patienten allein verabreicht werden. Es ist zu gewährleisten, dass bei einer Anwendung die unter dem Abschnitt 4.2, Dosierung genannten maximalen Partikelzahlen nicht überschritten werden.

Der Inhalt der Spritze muss vor der Injektion nochmals vorsichtig geschwenkt werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Partikel zu erreichen. Es sollte eine dünne Kanüle verwendet werden, um vorhandene Aggregate aufzulösen.

Bestimmung von Volumen und Aktivität des Pertechnetats in Verbindung mit der Anzahl der Macrosalb-Partikel pro Dosis

Erster Schritt: Bestimmung des Markierungsvolumens der Durchstechflasche in Abhängigkeit vom Volumen und von der Anzahl der pro Dosis injizierten Macrosalb-Partikel. Die nachfolgende Tabelle gibt Beispiele für Injektionsvolumina von 0,1 bis 1,0 ml an, welche nach folgender Formel berechnet wurden:

$$\text{Markierungsvolumen} = \frac{\text{Anzahl Macrosalb-Partikel pro Flasche} \times \text{Injektionsvolumen}}{\text{Anzahl pro Dosis injizierter Macrosalb-Partikel}}$$

Tabelle 1: Zur Bestimmung des Markierungsvolumens

Anzahl der pro Dosis zu injizierenden Macrosalb-Partikel	Zu injizierendes Volumen (ml)					
	0.1	0.2	0.3	0.5	0.8	1.0
700 000	-	-	-	-	-	-
600 000	-	-	-	-	-	-
500 000	-	-	-	-	-	4.00
400 000	-	-	-	-	4.00	5.00
300 000	-	-	-	-	5.33	6.67
250 000	-	-	-	4.00	6.40	8.00
200 000	-	-	-	5.00	8.00	-
150 000	-	-	4.00	6.67	-	-
50 000	4.00	8.00	-	-	-	-
30 000	6.67	-	-	-	-	-

Bei einem Mittelwert von 2 000 000 Partikeln pro Durchstechflasche

Tabelle 2: Zur Bestimmung der Anzahl der injizierten Macrosalb-Partikel

Markierungs- volumen (ml)	Zu injizierendes Volumen (ml)					
	0.1	0.2	0.3	0.5	0.8	1.0
4	50 000	100 000	150 000	250 000	400 000	500 000
5	40 000	80 000	120 000	200 000	320 000	400 000
6	33 333	66 666	100 000	166 666	266 666	333 333
7	28 571	57 142	85 714	142 857	228 571	285 714
8	25 000	50 000	75 000	125 000	200 000	250 000

Bei einem Mittelwert von 2 000 000 Partikeln pro Durchstechflasche

Die in den Tabellen 1 und 2 genannten niedrigen zu injizierenden Volumina, zwischen 0,1 und 1 Milliliter, sollten vor der Applikation am Patienten mit einer geeigneten Menge einer physiologischen Kochsalzlösung verdünnt werden.

Zweiter Schritt: Bestimmung der Radioaktivität, die der Durchstechflasche zur Markierung zugesetzt wird. Hierbei wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Gesamtradioaktivität der Durchstechflasche} = \frac{\text{injizierte Radioaktivität} \times \text{Markierungsvolumen}}{\text{Injektionsvolumen}}$$

Qualitätsprüfung

Die radiochemische Reinheit der [^{99m}Tc]Technetium-Macrosalb-Injektionssuspension ist vor der Anwendung am Patienten nach einer der nachstehend beschriebenen Methoden zu bestimmen.

A) Bestimmung der nicht-filtrierbaren Radioaktivität mittels Membranfiltration 5 Minuten nach der Markierung:

Membranfilter	Porenfilter mit 3 µm Porendurchmesser
Filtervolumen	200 µl
Waschlösung	20 ml Natriumchloridlösung, 0,9%

Die in der Membran verbleibende Radioaktivität muss $\geq 90\%$ der Gesamtradioaktivität (bezogen auf 200 µl) betragen.

*B) Bestimmung der radiochemischen Reinheit 5 Minuten nach Radiomarkierung
Überprüfung des freien ^{99m}Tc mittels Dünnschichtchromatographie:*

Träger:	TLC-SA
Elutionsmittel:	Methanol : Wasser, 85:15 (v/v)
Zeit:	25-30 Minuten
Freies ^{99m} Tc ([^{99m} Tc]Pertechnetat):	$\leq 5,0\%$
Rf (freies ^{99m} Tc):	$0,9 \pm 10\%$

Durchführung der Chromatographie

1. Einen 2 x 12 cm TLC-SA Streifen (nicht-aktiviert) mit einem Bleistiftstrich 2,5 cm ab unterer Kante kennzeichnen. Der Bleistiftstrich zeigt den Punkt an, an dem die Probe angesetzt wird.
2. Die 85:15 Methanol-Wasser-Mischung (Laufmittel) bis 1 cm über dem Boden in die Chromatographiekammer einfüllen.
3. Mit einer geeigneten Spritze und Nadel einen kleinen Tropfen (5-10 µL) der gebrauchsfertigen Injektionslösung in Höhe der Bleistiftmarkierung auftragen. Die Probe nicht austrocknen lassen und sie darf nicht mit dem Bleistiftstrich in

- Berührung kommen.
4. Den Streifen sofort in die Chromatographiekammer geben und diese abdecken. Die Probe darf nicht mit dem Laufmittel in Berührung kommen.
 5. Sobald das Laufmittel eine Strecke von ca. 7 cm zurückgelegt hat, den Streifen aus der Kammer herausnehmen, die Laufmittelfront kennzeichnen und den Streifen trocknen lassen. Das Elutionsmittel braucht für die Laufstrecke von 7 cm ca. 25-30 Minuten.
 6. Den Gehalt an freiem ^{99m}Tc mit einem Radiochromatogramm-Scanner oder einem anderen geeigneten Gerät bestimmen.

Auswertung des Chromatogramms:

^{99m}Tc Technetium-Albumin-Makroaggregate verbleibt am Ausgangspunkt (Rf: 0.0-0.1).

^{99m}Tc Pertechnetat bewegt sich mit der Laufmittelfront.

Lösungen mit einer Markierungsausbeute von weniger als 95% dürfen nicht verwendet werden.

Die fertige Zubereitung enthält ^{99m}Tc Technetium-Albumin-Makroaggregate mit einem Teilchendurchmesser zwischen 10 und 100 μm .

13. WEITERE INFORMATIONEN

Hersteller

GIPHARMA S.r.l.

13040 Saluggia

Vercelli

Italien

Herkunftsländer des Blutplasmas

Finnland, Holland, Belgien

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

GE und GE Monogram sind Marken der General Electric Company