



Scintimun[®] Granulocyte BW 250/183

**Besteck zur Markierung des monoklonalen
Antikörpers von der Maus, Klon BW 250/183
(MAK BW 250/183) mit Technetium-99m zur
intravenösen Injektion**

FACHINFORMATION

ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Vektormolekül: 1 mg MAK BW 250/183 (Ursprung Maus)
= Monoklonaler Antikörper, Klon 250/183
Das Radioisotop ist nicht in der Packung enthalten.

Hilfsstoffe: Sorbitolum, natrii dihydrogenophosphas dihydricus, dinatrii phosphas dihydricus, tetranatrii-1,1,3,3-propantetraphosphonas dihydricus (PTP), stanni (II)-chloridum dihydricum, natrii chloridum.

Spezifikationen:

Spezifikation der Injektionslösung

1 mg	MAK BW 250/183 (Ursprung Maus) = Monoklonaler Antikörper, Klon 250/183
0.5 mg	Tetranatrii-1,1,3,3-propantetraphosphonas (PTP)
2 mg	Natrii phosphas
0.2 mg	Stanni(II)-chloridum
2 mg	Sorbitolum
300-1800 MBq	(8.1-48.6 mCi) Technetium-99m
3-8 ml	Wasser
pH-Wert	6.5-7.5

Eigenschaften des markierten Präparates

Die klare Lösung ist isotonisch und bei Einhaltung aseptischer Arbeitsbedingungen steril und pyrogenfrei. Sie enthält ausserdem, je nach Eluatvolumen (2-7 ml), unterschiedliche Mengen an Natriumchlorid.

GALENISCHE FORM UND WIRKSTOFFMENGE PRO EINHEIT

Gefriergetrocknete Substanzen zur Herstellung einer Technetium-^{99m} markierten isotonischen Injektionslösung zur intravenösen Applikation. Markierungszubereitung.

Flasche 1

Jede Glasflasche mit 5 mg Trockensubstanz enthält:

1 mg	MAK BW 250/183 (Ursprung Maus) = Monoklonaler Antikörper, Klon 250/183
2 mg	Sorbitolum
0.78 mg	Natrii dihydrogenophosphas dihydricus
1.78 mg	Dinatrii phosphas dihydricus

Flasche 2

Jede Glasflasche mit 3 mg Trockensubstanz enthält:

2.7 mg	Tetranatrii – 1,1,3,3-propantetraphosphonas dihydricus (PTP)
0.12 mg	Stanni (II)-chloridum dihydricus
0.2 mg	Natrii chloridum

INDIKATIONEN / ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

Immunszintigraphie von Entzündungen.

Knochenmarkszintigraphie, insbesondere beim Verdacht auf Metastasen im Markraum.

DOSIERUNG / ANWENDUNG

Die gebrauchsfertige Lösung mit ^{99m}Tc -markiertem Scintimun[®] Granulocyte BW 250/183 wird ausschliesslich intravenös als Einmalinjektion verabreicht.

Die empfohlene Dosis für Patienten durchschnittlichen Körpergewichts (50-70 kg) beträgt:

200 - 400 MBq (5-11 mCi) für die Knochenmarkszintigraphie,
400 - 800 MBq (11-22 mCi) für den Nachweis von Entzündungsherden.

Für eine Auswertung von SPECT-Aufnahmen wird mehr Aktivität benötigt als für planare Aufnahmen mit einer konventionellen Gammakamera. Die eingesetzte Proteinmenge kann hierbei zwischen 0.25 und 1.0 mg (1/4-1/1 Markierungseinheit) betragen.

Beginn der Immunszintigraphie: 3-6 Stunden nach Applikation. Diese kann in planaren Darstellungen oder mit SPECT-Aufnahmen durchgeführt werden. Spätaufnahmen, z.B. 24 Stunden p.i., können bei der Entzündungssuche je nach Fragestellung sinnvoll sein.

Der Patient sollte nach der Verabreichung des Präparates die Blase leeren und dies in den darauf folgenden Stunden möglichst oft wiederholen, um eine unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Daher sollte er dazu angehalten werden, vor und nach der Verabreichung viel zu trinken.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei älteren Patienten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen.

Über die Anwendung von Scintimun® Granulocyte BW 250/183 bei Kindern und Jugendlichen liegen bisher keine klinischen Erfahrungen vor.

Über eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen liegen bisher keine Daten vor.

Anzahl mit in einem Fläschchen möglichen Untersuchungen

Mit dem markierten Inhalt eines Fläschchens Scintimun® Granulocyte BW 250/183 können 1-2 Patienten untersucht werden.

Anmerkung zur Dosierungsanweisung

Eine zuvor mit anderen ^{99m}Tc-markierten Radiopharmaka erfolgte Untersuchung sollte mindestens 48 Stunden zurückliegen.

STRAHLENEXPOSITION

Die Strahlenbelastung wurde nach dem MIRD-Konzept berechnet. Soweit vorhanden, wurden Verteilungsdaten des Menschen verwendet; die übrigen Daten sind aus Verteilungsstudien an Ratten ermittelt worden. Die Berechnung der effektiven Äquivalentdosis beruht ausschliesslich auf Humandaten.

Organ	mGy/MBq	mrads/mCi
Leber:	0.022	81
Lunge:	0.008	30
Milz:	0.029	107
Nieren:	0.019	70
Knochenmark:	0.029	109
Gonaden:	0.006	22
Ganzkörper:	0.005	19
Effektive Äquivalentdosis	0.011 mSv/MBq	42 mrem/mCi

KONTRAINDIKATIONEN

- Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegenüber MAK BW 250/183 oder einem anderen murinen Antikörper oder einem der Hilfsstoffe.
- Schwangerschaft
- Stillzeit

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Radioaktive Arzneimittel sind mit besonderer Sorgfalt und unter strengen Strahlenschutzmassnahmen zu handhaben, um die Strahlenbelastung sowohl für die Patienten als auch für das Personal möglichst niedrig zu halten.

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines Arztes. Untersuchungen sind nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen sowie an schwangeren und stillenden Frauen. In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden. Bei fertilen Frauen ist, wenn immer möglich, die 10-Tage-Regel einzuhalten, oder eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen.

Da allergische Reaktionen gegen das murine Protein bei den Patienten nicht auszuschliessen sind, sollen vor jeder Applikation dieses Präparates Kreislaufmittel, Corticosteroide und Antihistaminika zur Verfügung stehen. Dies ist vor allem dann unerlässlich, wenn vor der Applikation des Präparates kein Test auf Anti-Maus-Immunglobulin-Antikörper (HAMA) im Patientenserum durchgeführt wurde.

Die Applikation von monoklonalen Antikörpern von der Maus kann zur Entwicklung von humanen Anti-Maus-Immunglobulin-Antikörpern (HAMA) führen, welche die Empfindlichkeit der Läsionsdarstellung beeinträchtigen können. Aus diesem Grund und vor allem aus Sicherheitsgründen für den Patienten, ist vor jeder wiederholten Applikation von monoklonalen Antikörpern von der Maus der HAMA-Test mit Patientenserum durchzuführen. Der hier eingesetzte Antikörper ist in dem angegebenen Dosierungsbereich besonders wenig immunogen. Weniger als 5% der Patienten entwickelten nach einer einmaligen Applikation HAMA.

INTERAKTIONEN

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass entzündungshemmende Arzneimittel und solche, die auf das hämatopoietische System wirken, zu falsch negativen Ergebnissen führen. Solche oder andere Substanzen sollten daher weder gleichzeitig mit Scintimun® Granulocyte MAK BW 250/183 noch in kürzerem zeitlichem Abstand verabreicht werden, es sei denn, das Untersuchungsziel erfordert ein solches Vorgehen. In jedem Fall muss bei der Auswertung der Szintigramme die bestehende Medikation berücksichtigt werden.

Eine vorausgehende Untersuchung mit anderen ^{99m}Tc -markierten Radiopharmaka sollte mindestens 2 Tage zurückliegen.

SCHWANGERSCHAFT, STILLZEIT

Aufgrund der potentiellen Gefahr durch ionisierende Strahlen darf das Präparat bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden.

Bei fertilen Frauen ist, wenn immer möglich die 10-Tage-Regel einzuhalten, oder eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen.

Bei stillenden Müttern sollte eine diagnostische Untersuchung mit diesem Präparat wenn immer möglich erst nach dem Abstillen durchgeführt werden. Sollte bei einer Patientin eine Untersuchung während der Stillzeit zwingend indiziert sein, muss eine Stillpause von mindestens 3 Tagen eingelegt und für diese Zeit auf Fertignahrung umgestellt werden.

Andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, sollten in Erwägung gezogen werden.

WIRKUNG AUF DIE FAHRTÜCHTIGKEIT UND AUF DAS BEDIENEN VON MASCHINEN

Bisher ist nichts darüber bekannt, ob Scintimun® Granulocyte MAK BW 250/183 die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann, doch ist eine solche Beeinträchtigung durch die zugrunde liegende Krankheit möglich.

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Die Möglichkeit allergischer Reaktionen der Patienten gegen das murine Protein kann nicht ausgeschlossen werden (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Über andere unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von Scintimun® Granulocyte wurde bisher nichts berichtet.

ÜBERDOSIERUNG

Im Falle einer unbeabsichtigten Überdosierung geht die damit verbundene erhöhte Strahlenbelastung wegen der kurzen Halbwertszeit von ^{99m}Tc (6.02 Stunden) rasch zurück, und es ist zu erwarten, dass die Elimination der Radioaktivität durch eine forcierte Diurese beschleunigt wird.

EIGENSCHAFTEN / WIRKUNGEN

ATC-Code: VO4CX

Physikalische Eigenschaften

Das an den Antikörper gebundene ^{99m}Tc zerfällt durch isomeren Übergang mit einer Halbwertszeit von 6.02 Stunden. Die für die szintigraphische Diagnostik wichtige Gammastrahlung hat eine mittlere Energie von 140.5 keV (89%).

Wirkungsmechanismus / Pharmakodynamik

Der ^{99m}Tc -markierte monoklonale Antikörper BW 250/183 hat keine eigentliche pharmakodynamischen Wirkungen. Er reagiert mit mehr als 90% der Granulozyten des peripheren Blutes sowie mit Granulozyten bzw. teilweise auch mit Myelozyten des Knochenmarks.

Wirksamkeit

Nach Markierung mit Technetium-99m-Pertechnetat eignet sich der monoklonale Antikörper zur in vivo Markierung von Granulozyten und somit zur szintigraphischen Darstellung von Granulozytenanreicherungen, z.B. in Entzündungen bzw. zur Knochenmarkszintigraphie. Da der Antikörper die Granulozytenfunktion nicht beeinträchtigt, hat die Untersuchung keinen Einfluss auf die Zahl der Granulozyten im Blut.

PHARMAKOKINETIK

Absorption, Distribution

Nach intravenöser Verabreichung liegen im Blut des Patienten nach der ersten Stunde etwa 25% der Antikörper in zellgebundener Form vor, die übrigen Antikörper zirkulieren frei, können ebenfalls den Gefäßraum verlassen und stehen zur direkten Bindung an Zellen in der Peripherie zur Verfügung.

Zur intravasalen Markierung von zirkulierenden Granulozyten kommt als weiterer Effekt die Extravasation des ^{99m}Tc -Antikörpers und seine Bindung an Zellen in der Peripherie. Da einige Granulozytenvorstufen das entsprechende Antigen ebenfalls bereits aufweisen, ist hierbei das Knochenmark als Zielgewebe hervorzuheben. Initial sind rasch etwa ein Drittel der Antikörper spezifisch im Knochenmark gebunden.

Da die Milz ein Poolorgan für Granulozyten darstellt, liegt hier ebenfalls eine deutliche Aktivitätsanreicherung vor. Etwa 2-5% der injizierten Aktivität findet sich in der Milz, wobei - abhängig vom Gesundheitszustand des untersuchten Patienten - gerade hier grosse Streuungen auftreten können.

Darüber hinaus ist in der Leber eine Akkumulation zu beobachten. Von initial 15% der injizierten Aktivität in der Leber steigen die Speicherwerte in Einzelfällen bis auf über 30% an.

Elimination

In den ersten 24 Stunden wird weniger als 5% der verabreichten Aktivität mit dem Urin ausgeschieden. Dieser vergleichsweise geringe Anteil reicht dennoch, um Nieren und Blase bildgebend darstellen zu können. Die Elimination markierter Zellen aus dem Blut erfolgt normalerweise mit der biologischen Halbwertszeit der Granulozyten von etwa 6 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Im Falle einer Immunisierung mit murinem IgG kann durch Bildung von Immunkomplexen die Serumhalbwertszeit stark reduziert werden und dafür die Leberspeicherung in extremen Fällen sogar über die o.a. Werte ansteigen.

PRÄKLINISCHE DATEN

Bei den toxikologischen Studien wurde der markierte monoklonale Antikörper BW 250/183 von Tieren ohne Auftreten von Besonderheiten vertragen und dies selbst bei Dosierungen von 5 mg/kg (akute Toxizitätsprüfung).

Experimentell unzugänglich sind allerdings potentiell toxische Effekte, die unmittelbar durch die Spezifität des Antikörpers erzeugt werden. Da eine Bindung des Antikörpers an fetales Gewebe nicht ausgeschlossen werden kann, stellt eine Schwangerschaft ebenfalls aus diesem Grund eine Kontraindikation dar.

SONSTIGE HINWEISE

Inkompatibilitäten

Das Produkt darf während seiner Zubereitung und Anwendung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit, besondere Lagerungshinweise

Die Haltbarkeit der Originalpackung ist bei Einhaltung der Aufbewahrungstemperatur von +2 bis +8°C und geschützt vor Licht, bis zu dem auf der Verpackung sowie auf den Fläschchen-Etiketten aufgedruckten Verfallsdatum garantiert. Nach Ablauf des Verfallsdatums sollte das Markierungsbesteck nicht mehr verwendet werden.

Die Haltbarkeit der markierten Injektionslösung ist in original verschlossenen Glasflaschen ohne Zutritt von atmosphärischem Sauerstoff bei Raumtemperatur (15-25°C) und vor Licht geschützt auf 3 Stunden beschränkt.

Hinweise für die Handhabung

Markierungsvorschrift

Der Inhalt eines Fläschchens Scintimun® Granulocyte BW 250/183 wird mit Natrium-^{99m}Tc-Pertechnetat zu ^{99m}Tc-markiertem Anti-Granulocyte-Antikörper, dem eigentlichen diagnostischen Agens, umgesetzt. Dazu wird das im Fläschchen enthaltene Lyophilisat mit dem Eluat eines ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-Generators, d.h. mit Natrium-^{99m}Tc-Pertechnetat in physiologischer Kochsalzlösung, rekonstituiert.

Die Markierung ist von fachkundigem Personal unter strenger Einhaltung aseptischer Bedingungen und der Strahlenschutzvorschriften durchzuführen.

Zur Sicherstellung der höchstmöglichen Markierungsausbeute muss die Markierung unter Ausschluss von Sauerstoff (Luft) durchgeführt werden. Mit der nachstehend beschriebenen Arbeitsanleitung wird diese Bedingung erfüllt:

1. Die Trockensubstanz der Flasche 2 (Zinn(II)-PTP-Komponente) wird in 5 ml zusatzfreier 0.9%iger Natriumchloridlösung gelöst.
2. Nach vollständiger Lösung des Inhaltes der Flasche 2 wird 1 ml dieser Lösung mit einer Injektionsspritze in die Flasche 1 (Antikörper-Komponente) des Markierungsbesteckes überführt. Der Inhalt der Flasche 1 löst sich innerhalb von einer Minute auf (nur leicht umschwenken, nicht schütteln!).
3. Nach 1 Minute prüfen, ob sich der Inhalt von Flasche 1 vollständig gelöst hat. Flasche 1 dann in eine geeignete Abschirmung einsetzen und mit 2-7 ml Technetium-99m-Pertechnetat die ganze Lösung durch vorsichtiges Umschwenken (nicht Schütteln!) mischen. Die Radioaktivität muss in Abhängigkeit vom Volumen zwischen 300-1800 MBq (8.1-48.6 mCi) liegen.
4. Beigelegtes Etikett ausfüllen und damit das Präparat kennzeichnen.

10 Minuten nach der Aktivitätszugabe ist die Injektionslösung gebrauchsfertig. Die gebrauchsfertige Lösung kann bei Raumtemperatur 3 Stunden lang aufbewahrt werden.

Anmerkungen zur Markierungsvorschrift

Zur Markierung dürfen nur Pertechnetat-Eluate von in der Schweiz zugelassenen ^{99m}Tc -Generatoren verwendet werden. Die Qualität der Eluate muss den Anforderungen der gültigen Pharmakopöen (Ph. Eur., USP) entsprechen. Die Eluate müssen insbesondere frei von Oxidantien sein, und sie sollten weniger als 5 ppm Aluminium enthalten.

- Es dürfen nur die Flaschen 1 und 2 zusammen verwendet werden, deren Chargen-Nummern auf der gemeinsamen Packung angegeben sind.
- Unter keinen Umständen darf die Zinn (II)-PTP-Komponente (Flasche 2) zuerst markiert und dann dem Antikörper (Flasche 1) zugegeben werden.
- Der Zutritt von Sauerstoff zur injektionsfertigen Lösung ist zu vermeiden.

Qualitätskontrolle

An jeder Charge des Scintimun[®] Granulocyte-Markierungsbesteckes BW 250/183 wird vom Hersteller routinemässig nach Umsetzen der Trockensubstanz mit Technetium-99m--Pertechnetatlösung gemäss Arbeitsanleitung eine Qualitätskontrolle der Injektionslösung durchgeführt. Hierbei wird u.a. die radiochemische Reinheit mit Hilfe der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt.

Vom Anwender kann die Bestimmung der radiochemischen Reinheit auch mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt werden. Die nach der aufsteigenden Methode erfolgende dünnschichtchromatographische Kontrolle mit ca. 2 µl der fertigen Injektionslösung wird mit ITLC Platten (Gelman SG) unter Verwendung von Methylethylketon (MEK) oder mit S&S-DC-Fertigfolien, Cellulose-Avicel (Schleicher und Schüll, Ref.-Nr.: 394032) unter Verwendung von Methanol : Wasser = 8:2 (v/v) als Laufmittel ausgeführt.

Nach dem Auftragen der Probelösung muss die Platte sofort chromatographiert werden; bei Eintrocknen der Probelösung können sonst zu hohe Werte für freies ^{99m}Tc -Pertechnetat gefunden werden. Laufzeit: ca. 10 Minuten. Der Anteil an markiertem Antikörper (Startfleck) beträgt mindestens 95% (10 Minuten bzw. 3 Stunden nach der Markierung). Der Anteil an niedermolekularen Verbindungen mit einem RF-Wert von 1 liegt unter 5% (freies Tc-99m-Pertechnetat <2% 10 Minuten bzw. 3 Stunden nach der Markierung).

Gesetzliche Bestimmungen

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die "Verordnung über den Strahlenschutz" (vom 22.06.1994, Stand 01.10.1994) gesetzlich geregelt.

Für den Umgang mit radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie bei der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Verfallene (ungeöffnete) Fläschchen von Scintimun® Granulocyte BW 250/183 sind nicht radioaktiv und können mit dem normalen Laborabfall entsorgt werden.

ZULASSUNGSNUMMER

51 672 (Swissmedic)

PACKUNGEN

Zur Verfügung steht derzeit eine Originalpackung. Diese enthält 2 Markierungseinheiten, bestehend aus jeweils zwei Glasflaschen. (A)

ZULASSUNGSINHABERIN

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, 6340 Baar

HERSTELLERIN

CIS bio international
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
France

Stand der Information:
November 2007