



Radioaktives Arzneimittel

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) CIS bio international 111 MBq/ml
Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionssuspension enthält 111 MBq Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) zum Kalibrierzeitpunkt.
Gehalt an Gesamt-Erbium: < 2,2 mg/ml

Die Kolloid-Suspension besteht aus zwei unterschiedlichen Fraktionen:
Die große Kolloid-Fraktion (mit etwa 70 % der Radioaktivität) setzt sich zusammen aus Partikeln mit folgender Größenverteilung:

10 % der Radioaktivität gebunden an Partikel zwischen 0,2 µm und 2 µm,
40 % der Radioaktivität gebunden an Partikel zwischen 2 µm und 6 µm,
40 % der Radioaktivität gebunden an Partikel zwischen 6 µm und 10 µm,
10 % der Radioaktivität gebunden an Partikel >10 µm.

Die kleine Kolloid-Fraktion (mit etwa 30 % der Radioaktivität) besteht aus kleinen Partikeln, die wenige Nanometer groß sind.

Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Erbium-169

Erbium (¹⁶⁹Er) zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 9,40 Tagen zum stabilen Thulium (¹⁶⁹Tm). Die dabei frei werdende Beta-Strahlung hat eine Maximalenergie von 0,35 MeV (mittlere Energie etwa 0,099 MeV) mit einer maximalen Reichweite von 1,0 mm und einer mittleren Reichweite von 0,3 mm im weichen Gewebe. Die Gammaenergie liegt bei 8,4 keV zu 0,2 %.

Zerfallstabelle des Erbium-169 ($T_{1/2} = 9,40$ Tage)

Zeit (Tage)	Zerfallsfaktor	Zeit (Tage)	Zerfallsfaktor
-3	1,248	6	0,642
-2	1,159	7	0,597
-1	1,077	8	0,554
0*	1,000	9	0,515
1	0,929	10	0,478
2	0,863	11	0,444
3	0,802	12	0,413
4	0,745	13	0,383
5	0,692	14	0,356

* Kalibrierzeitpunkt

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Erbiumcitrat (^{169}Er) CIS bio international ist eine weiße, milchige kolloidale, sterile Suspension mit einer durchschnittlichen Partikelgröße zwischen 3 μm und 6 μm (Laserbeugung) und einem pH-Wert zwischen 5,5 und 7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erbiumcitrat (^{169}Er) CIS bio international wird eingesetzt für die Radiosynoviorthese kleiner Gelenke wie z. B. Fingergrundgelenk (Metacarpophalangealgelenk, MCP), Fingermittelgelenk (proximales Interphalangealgelenk, PIP), Fingerendgelenk (distales Interphalangealgelenk, DIP) und Zehengrundgelenk (Metatarsophalangealgelenk, MTP) bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen Synovialitis mit rezidivierenden Gelenkergüssen bei

- rheumatoider Arthritis.
- seronegativer Spondylarthropathie (z. B. reaktive Arthritis, Psoriasisarthritis).

Erbiumcitrat (^{169}Er) CIS bio international darf bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen nur eingesetzt werden, wenn eine vorausgehende 6-monatige konservative Therapie einschließlich intraartikulärer Kortikoidinjektion nicht zum Erfolg geführt hat oder wenn letzteres kontraindiziert ist.

Die Diagnosen und die Indikationsstellung müssen im Rahmen einer interdisziplinär getragenen Therapiestrategie in Zusammenarbeit mit einem rheumatologisch versierten Arzt gestellt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Aktivitätsbemessung richtet sich nach der Gelenkgröße, der Synovialisdicke und dem Ausmaß der Ergussbildung. Es werden folgende Aktivitäten empfohlen:

Fingergrundgelenk (MCP): 20-40 MBq,
Fingermittelgelenk (PIP): 10-20 MBq,
Fingerendgelenk (DIP): 10-15 MBq,
Zehengrundgelenk (MTP): 30-40 MBq.

Es können mehrere Gelenke gleichzeitig oder nacheinander behandelt werden bis zu einer Gesamtaktivität von 120 MBq/Sitzung, wobei eine Jahresaktivität von 300 MBq nicht überschritten werden sollte.

Eine Wiederholung der Radiosynoviorthese kann frühestens 6 Monate nach Erstapplikation durchgeführt werden, da der Therapieerfolg der Erstapplikation nicht beurteilt werden kann. Eine Wiederholung der Radiosynoviorthese bei Patienten, bei denen eine zweimalige Applikation keinen Effekt gezeigt hat, erscheint nicht sinnvoll.

Art der Anwendung

Durchstechflasche (Mehr Dosenbehältnis)
Zur intraartikulären Anwendung.

Folgende praktische Durchführung wird empfohlen:

Die Leitlinien zur Radiosynoviorthese der Fachgesellschaften sind zu beachten.

1. Grundsätzlich kann eine Radiosynoviorthese ambulant durchgeführt werden. In Fällen, in denen eine Ruhigstellung des behandelten Gelenks nicht sichergestellt werden kann, sollte die Therapie stationär erfolgen. Es ist aber in jedem Fall zu beachten, dass dieses Arzneimittel nur durch einen sehr erfahrenen Arzt verabreicht werden darf.
2. Die weitgehende Entleerung eines Gelenkergusses sollte, wenn erforderlich, vor der Injektion des Radionuklids durchgeführt werden.
3. Die Injektion des Nuklids ist erst nach Sicherstellung der intraartikulären Lage der Nadel (in der Regel unter Durchleuchtung) durchzuführen. Eine para-artikuläre Injektion ist in jedem Fall zu vermeiden, um den Patienten keinem erhöhten Strahlenrisiko auszusetzen. Um eine gleichmäßige Verteilung des Radiopharmakons zu bewirken, ist das Gelenk unmittelbar nach Injektion wenige Male vorsichtig ohne Belastung zu bewegen.
4. Nachspülen der Injektionsnadel mit physiologischer Kochsalzlösung zur besseren intraartikulären Nuklidverteilung und Vermeidung von Aktivitätsverschleppung in den Stichkanal.
5. Abdecken der Injektionsstelle mit sterilem Wundschnellverband.

Zur Vermeidung einer möglichen Strahlenbelastung und Schädigung gesunder Gewebe soll möglichst kein radioaktives Material aus dem Gelenk austreten und in das umgebende Gewebe gelangen. Um ein Abströmen der Aktivität über die Lymphbahnen zu verhindern, muss aus strahlenhygienischer Sicht das behandelte Gelenk für 48 Stunden weitgehend immobilisiert werden. Strenge Bettruhe ist nicht erforderlich.

Um eventuellen akuten Nebenwirkungen begegnen zu können, sollte kurzfristig nach Therapie eine ambulante Nachsorge durch den behandelnden Nuklearmediziner durchgeführt werden. Der Patient sollte dazu angehalten werden, bei vermehrten Beschwerden im behandelten Gelenk unverzüglich den behandelnden Nuklearmediziner oder dessen Vertreter aufzusuchen. Die Erreichbarkeit des Behandlers oder dessen fachkundigen Vertreters ist zu gewährleisten (bis 3 Tage p.i.).

Die Nachuntersuchung, die nach Richtlinie Strahlenschutz durch den behandelnden Nuklearmediziner oder durch einen von ihm beauftragten fachkundigen Vertreter erfolgen muss, sollte mindestens 3, 6 und 12 Monate nach Therapie, besser noch ausgedehnt in Jahresschritten bis 3 Jahre nach Therapie erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Personen unter 20 Jahren
- Septische Arthritis
- Lokale Infektionen und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle
- Frisch in den Gelenkspalt durchgebrochene Synovialzyste
- Intraartikuläre Fraktur
- Massiver Hämarthros

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potential für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die zu verabreichende Aktivität darf nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der therapeutischen Information erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn, während und 4 Monate nach der Behandlung eine wirksame Schwangerschaftsverhütung praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Warnhinweise

Bei weitgehender Gelenkinstabilität mit deutlicher Knochendestruktion sowie bei geklammerten Gelenken ist die Anwendung nur in begründeten Ausnahmefällen zulässig, jedoch ist größte Vorsicht geboten.

Allergische Reaktionen und infektiöse Arthritis können nach Radiosynoviorthese nicht ausgeschlossen werden.

Es ist auf Grund der anatomischen Gegebenheit des Gelenks abzuwägen, ob die zusätzliche Injektion eines Kontrastmittels notwendig ist (siehe auch Abschnitt 4.5).

Für die Radiosynoviorthese gelten die gleichen Risiken wie bei jeder Gelenkpunktion und intraartikulären Arzneimittelgabe. Intraartikuläre Punktionen dürfen nur unter Einhaltung der „Hygienischen Anforderungen an Behandlungsräume“ durchgeführt werden. Räume und Einrichtungen bedürfen der regelmäßigen Reinigung und Desinfektion. Geeignetes Arbeitsmaterial, wie sterile Einmalbestecke, Desinfektionsmaterialien, Schienen zur Fixation des behandelten Gelenkes, ist griffbereit zu halten. Die Anzahl der Personen im Behandlungsraum ist auf das Notwendige zu beschränken.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Erbiumcitrat (^{169}Er) könnte nach lokaler Interaktion mit Röntgenkontrastmitteln, die EDTA oder andere Chelatbildner enthalten, aus dem Erbiumcitrat-Kolloid herausgelöst werden.

Bei EDTA- oder anderen Chelatbildner-haltigen Kontrastmitteln wird das Risiko einer relevanten Interaktion mit Erbiumcitrat (^{169}Er) vor allem über die Eliminationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels bestimmt. Ionische, hoch-osmolare sowie nicht-ionische niedrig-osmolare monomere Kontrastmittel werden aus dem gesunden Gelenk mit einer Halbwertszeit zwischen 30-60 min eliminiert. Diese Zeit kann sich beim rheumatischen Gelenk sogar noch verkürzen. Dennoch wird ein großzügiger Sicherheitsabstand von 8 Stunden zwischen Applikation des Röntgenkontrastmittels und Erbiumcitrat (^{169}Er) empfohlen, um das Risiko einer Interaktion zu eliminieren.

Bei EDTA- oder anderen Chelatbildner-haltigen, dimeren nicht-ionischen Kontrastmitteln sollte auf Grund ihrer langsameren Elimination ein Sicherheitsabstand von 3 Tagen eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ist die Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer Frau im gebärfähigen Alter geplant, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden bis das Gegenteil bewiesen ist. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmäßig sind usw.) müssen der Patientin alternative Methoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaftsverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn, während und 4 Monate nach der Behandlung eine wirksame Schwangerschaftsverhütung praktizieren.

Schwangerschaft

Erbiumcitrat (^{169}Er) ist kontraindiziert, wenn eine Schwangerschaft nachweislich vorliegt oder vermutet wird bzw. wenn eine Schwangerschaft zuvor nicht sicher ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3), aufgrund der potentiellen extraartikulären Verbreitung des Radiopharmakons und der Strahlenbelastung für den Fötus.

Stillzeit

Erbiumcitrat (^{169}Er) ist kontraindiziert in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.3).

Bevor ein radioaktiv markiertes Arzneimittel einer stillenden Mutter gegeben wird, ist zu prüfen, ob die Anwendung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillzeit verschoben werden kann. Falls sich die Anwendung nicht verschieben lässt, muss eine stillende Mutter angewiesen werden, abzustillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) auf den Menschen vor.

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

Das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen wird aufgrund der Ruhigstellung des Gelenks nach der Verabreichung nicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen entsprechend der MedDRA Systemorganklassen klassifiziert.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektiöse Arthritis	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen nach Radiosynoviorthese	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pigmentationsstörungen ¹	Häufig
	Hautnekrose ¹	Selten
	Ausschlag, Pruritus	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schub einer Arthritis ²	Sehr häufig
	Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit ³	Häufig
	Gelenkschwellung	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen, Entzündung ⁴	Sehr häufig
	Fieber ⁵	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- ¹ Diese unerwünschte Begleiterscheinung kann nach dem Rückfluss des Produkts durch die Nadel auftreten, oder wenn die Injektion in einem zu kurzen zeitlichen Abstand zu einer Synovialbiopsie erfolgt.
- ² Wiederaufleben der Entzündungserscheinungen in der ersten Woche nach der Verabreichung in etwa 40 % der Fälle.
- ³ Häufige Reduktion der Gelenkfunktion für einen Monat.
- ⁴ Entzündung im Gelenk einige Stunden oder Tage nach der Radiosynoviorthese, die mit Analgetika oder nicht-steroidalen Entzündungshemmern behandelt werden kann.
- ⁵ Vorübergehende fieberhafte Reaktion innerhalb von 24 Stunden nach der Radiosynoviorthese (in ca. 2 % der Fälle).

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen erzeugen.

Die aus therapeutischer Exposition resultierende Strahlendosis kann theoretisch zu einem häufigeren Auftreten von Krebs oder Mutationen führen.

Die Häufigkeit von Chromosomen-Aberrationen eignet sich als quantitativer Indikator für zelluläre Schäden und korreliert unter bestimmten Bedingungen mit der applizierten Dosis. In speziellen Untersuchungen zu Chromosomen-Aberrationen bei peripheren Lymphozyten wurde jedoch keine signifikante Zunahme der Anzahl an dizentrischen Chromosomen (strahlencharakteristische Chromosomen-Aberrationen) durch die RSO mit Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) beobachtet.

In jedem Fall muss sichergestellt werden, dass das Risiko durch ionisierende Strahlen geringer ist als das Risiko durch die zu behandelnde Erkrankung. Die effektive Dosis (E) beträgt 9,84 mSv, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 120 MBq Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) pro Sitzung verabreicht wird.

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 folgende nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist es in der Regel nicht möglich, mehr als 2 ml in kleine Gelenke zu applizieren. Eine Überdosierung im pharmakologischen Sinn ist daher nicht zu erwarten.

Da Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) nur durch entsprechend geschultes Personal appliziert werden kann, ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Im Fall des Auftretens einer Überdosierung wird die gleiche Behandlung, wie zur Therapie einer radiogenen Synovitis üblich, angewendet. Die aufgenommene Dosis kann aufgrund der geringen Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper nicht reduziert werden. Das Gelenk wird immobilisiert und falls nötig gekühlt. Falls sich ein Erguss bildet, wird dieser nur dann punktiert, wenn die klinische Symptomatik diese Maßnahmen erfordert. Die intraartikuläre Injektion eines Kortikoids ist nur notwendig in

Fällen mit schwerer Symptomatik. Eine extraartikuläre Anreicherung des Betastrahlers kann zu Nekrosen führen, die sofort mit Kortikoiden umspritzt werden sollten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiotherapeutika
Entzündungshemmende Mittel
ATC-Code: V10 AX04

Wirkmechanismus

Die therapeutische Aktivität beruht auf der Einwirkung der Beta-Strahlung auf die Synovialmembran. Die maximale Reichweite der freierwerdenden Beta-Strahlung im Gewebe ist ungefähr 1,0 mm.

Das in den Gelenkraum eingebrachte radioaktive Kolloid wird von den oberflächlichen Synovialzellen phagozytiert und führt zu einer Oberflächenbestrahlung der Synovialmembran mit resultierender Koagulationsnekrose der oberflächlichen Synoviozyten, gefolgt von einer Abstoßung des nekrotischen Gewebes und einer stark entzündlichen Reaktion mit Demarkierung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einem Zeitraum von mehreren Monaten tritt eine Fibrosierung und Sklerosierung der Synovia mit Rückgang der Wucherung und Entzündung der Gelenkinnenhaut ein. Größe und Anzahl der Synovialfalten nehmen ab. Dennoch können Entzündungsbereiche der Gelenkhaut weiter bestehen und zur Bildung einer neosynovialen Membran mit oder ohne persistierender, abgeschwächter Synovitis führen. Diese histologische Veränderung findet parallel zum allmählichen Abklingen klinischer Anzeichen der Gelenkentzündung statt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dieses Produkt wird zur Radiosynoviorthese intraartikulär als Einzeldosis pro Gelenk verabreicht.

Verteilung

Das kolloidale Erbiumcitrat (^{169}Er) verteilt sich homogen im Gelenk, wird von Synovialzellen phagozytiert und führt zu einer therapeutischen Bestrahlung der Synovia.

Erbiumcitrat (^{169}Er) wird in einer kolloidalen Zubereitung verwendet. Die Fixierung an ein Kolloid fördert die Phagozytose und reduziert den möglichen Abtransport in die regionalen Lymphbahnen und Lymphknoten. Beim vorliegenden Arzneimittel beträgt die durchschnittliche Partikelgröße ca. 3 bis 6 μm . Der mögliche Abtransport aus dem Gelenk in die regionalen Lymphknoten und damit eine mögliche Strahlenexposition von Lymphozyten und Leber hängt im Wesentlichen von der Bewegung des Gelenkes ab, weswegen eine Ruhigstellung für 48 Stunden eingehalten werden sollte.

Metabolismus und Ausscheidung

Erbium (^{169}Er) zerfällt in stabiles Thulium (^{169}Tm).

In tierexperimentellen Studien wurden die Verteilung und der Abstrom von Erbiumcitrat (^{169}Er) aus dem Gelenk untersucht. Nach intraartikulärer Injektion von ungefähr 5 MBq Erbiumcitrat (^{169}Er) ins Kaninchen-Knie, konnten 87 % der injizierten Radioaktivität nach 13 Tagen im Gelenk gefunden werden. Die berechnete Residenzzeit der applizierten Radioaktivität im Knie betrug 268 Stunden.

Zur Metabolisierung des Erbiumcitratkolloids (^{169}Er) liegen keine Studien in der Literatur vor, jedoch ist in Analogie zu humanen Daten von Yttriumcitrat (^{90}Y)-Kolloid von einem sehr langsamen Abbau der Radiokolloide mit einer Urinausscheidung von ca. 3% innerhalb der ersten 2 Tage nach Applikation auszugehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Erbiumcitrat
Natriumcitrat 2 H₂O
Salpetersäure
Natriumhydroxid
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

14 Tage nach dem Kalibrierzeitpunkt.

Nach der ersten Entnahme bei 2 – 8 °C lagern (im Kühlschrank) und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Eine Lagerung des Arzneimittels im Kühlschrank über einen längeren Zeitraum (> 8 Stunden) kann die Qualität des Arzneimittels beeinflussen und ist zu vermeiden.

Lagerungsbedingungen nach der ersten Entnahme, siehe Abschnitt 6.3.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I (Ph.Eur.), mit einem Gummistopfen verschlossen und einer Aluminiumkappe versiegelt. Die Durchstechflasche wird von einer Bleiabschirmung umschlossen.

1 Packung enthält 1 Durchstechflasche (Mehrdosenbehältnis) mit 0,5 bis 10 ml (55-1110 MBq zum Kalibrierzeitpunkt) Injektionssuspension.

Die Aktivität und das Volumen sind auf der Packung angegeben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung 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. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka sind in einer Art und Weise zuzubereiten, welche die Anforderungen in Bezug auf Strahlenschutz und pharmazeutische Qualität erfüllen. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Einhaltung steriler Bedingungen sind zu treffen.

Die Verabreichung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der Anwender so gering wie möglich bleibt. Eine geeignete Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen, aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung, dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Durchstechflasche in ihrem Bleibehälter aufbewahren. Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig und darf nicht mit anderen Lösungen, wie z. B. physiologischer Kochsalzlösung, verdünnt werden.

Vor der Anwendung sollte die Unversehrtheit der Verpackung, der pH-Wert und die Radioaktivität überprüft werden.

Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Sterilität und Strahlenschutz sind einzuhalten.

Für die Radiosynoviorthese gelten die gleichen Risiken und Vorsichtsmaßnahmen wie bei jeder Gelenkpunktion und intraartikulären Arzneimittelgabe. Die gefüllten Spritzen sind bis zur Applikation in geeigneten Abschirmbehältern (z. B. aus Acrylglas) aufzubewahren. Durch die hohe spezifische Aktivität des Betastrahlers können schon winzige Spritzer zu erheblichen Kontaminationen und entsprechend hohen lokalen Hautdosen führen. Zum besseren Schutz der Haut sind Nitril- oder Vinylhandschuhe mit hohem Schutzfaktor zu benutzen. Zur Applikation sind in jedem Falle Spritzen mit Abschirmungen, die Betaeilchen zuverlässig abschirmen (z. B. aus Acrylglas), zu verwenden. Zur Vermeidung hoher Strahlendosen an den Fingern soll der Kanülenschaft während der Applikation mit einer Zange oder einem anderen geeigneten Abstand vergrößernden Hilfsmittel gehalten werden. Um Kontaminationen zu vermeiden, sollten bei der Anwendung (Vorbereitung, Nacharbeiten) möglichst oft die Handschuhe gewechselt werden.

Sämtliche nicht verbrauchte Reste des Produktes oder Abfälle müssen in Übereinstimmung mit den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften entsorgt werden.

Für weitere Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 12.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CIS bio GmbH
Member of Curium group
Alt-Moabit 91d
D-10559 Berlin

Tel. 01804 247 246
Fax 01804 247 329

8. ZULASSUNGSNUMMER

6819102.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

02/2015

11. DOSIMETRIE

Die für das Gelenk erwartete aufgenommene Dosis ist in der folgenden Tabelle beschrieben:

Gelenk	Injizierte Aktivität (MBq)	Aufgenommene Dosis (Gy) auf Gelenkebene*			
		Bei einer Synovialisdicke von 0,1 mm	Bei einer Synovialisdicke von 0,2 mm	Bei einer Synovialisdicke von 0,3 mm	Bei einer Synovialisdicke von 0,4 mm
Fingermittelgelenk (PIP)	10	910	330	130	50
	bis	bis	bis	bis	bis
	20	1820	660	260	100
Fingerendgelenk (DIP)	10	910	330	130	50
	bis	bis	bis	bis	bis
	15	1365	495	195	75
Fingergrundgelenk (MCP)	20	1820	660	260	100
	bis	bis	bis	bis	bis
	40	3640	1320	520	200
Zehengrundgelenk (MTP)	30	2730	990	390	150
	bis	bis	bis	bis	bis
	40	3640	1320	520	200

* Maximalwerte in Abwesenheit von extraartikulärer Diffusion

Strahlenexposition

Mit Hilfe der unten stehenden Dosimetrietabelle kann die Strahlenbelastung abgeschätzt werden. Die Schätzwerte der Strahlenbelastung beruhen auf Modellberechnungen (OLINDA/ICRP 53).

Die Strahlenbelastung in den regionalen Lymphknoten variiert in Abhängigkeit von der Menge der lymphogen abgeströmten Radioaktivität und der Anzahl der Lymphknoten, die Radioaktivität speichern. Bei einer intraartikulären Applikation von 40 MBq Erbiumcitrat (¹⁶⁹Er) und einer angenommenen Speicherung von 3 % in den regionalen Lymphknoten kann so die Strahlenbelastung in den Lymphknoten zwischen 22,8 Gy (ein speichernder Lymphknoten) und 5,8 Gy (4 speichernde Lymphknoten) variieren.

Tabelle 1: Von den Organen aufgenommene Strahlendosis (mGy/MBq injizierte Aktivität/% Abstrom) und effektive Dosis nach der Injektion von 40 MBq mit einem angenommenen extraartikulären Abstrom von 10 % (mSv) [ICRP 53]

Zielorgan	mGy/MBq/% Abstrom	Injektion von 40 MBq mit 10 % Abstrom mGy
Milz	0,105	42,0
Leber	0,0702	28,08
Rotes Knochenmark	0,0156	6,24
Osteogene Zellen	0,00717	2,87
Nieren	0,000131	0,05
Uterus	0,000131	0,05
Testes	0,000131	0,05
Ovarien	0,000131	0,05
Andere Organe	0,000131	0,05
Ganzkörper	0,00261	1,04
	mSv/MBq/% Abstrom	mSv
Effektive Dosis	0,00820	3,28

Die effektive Dosis für den gesamten Körper wurde entsprechend der Empfehlungen der ICRP 60 berechnet.

Lymphknoten und Gelenke gehen nicht in die Berechnung der effektiven Dosis mit ein.

Die effektive Dosis nach intraartikulärer Applikation von 40 MBq beträgt bei einem erwachsenen Mann mit 70 kg Körpergewicht 3,28 mSv bei einem angenommenen Aktivitätsabstrom aus dem Gelenk von 10 %.

Bei einer verabreichten Aktivität von 40 MBq sind die typischen Strahlendosen auf die kritischen Organe: ein speichernder Lymphknoten mit 3 % Aufnahme: 22,8 Gy, vier speichernde Lymphknoten mit 3 % Aufnahme: 5,8 Gy, Milz: 42,0 mGy und Leber: 28,08 mGy

Ohne Ruhigstellung des behandelten Gelenkes kann es zu einer Strahlenexposition der regionalen Lymphknoten und einer hohen Strahlenbelastung der Lymphozyten kommen.

Externe Strahlenexposition

Tabelle 2: Strahlenexposition des Anwenders als aufgenommene Teilkörperdosis bei direktem Kontakt mit der Oberfläche der Transportbox bzw. der Durchstechflasche für die maximale Lieferaktivität zum Kalibrierzeitpunkt

Ort der Exposition	Spezifische Dosisleistung (mSv/h/MBq)	Maximale Dosis bei 1110 MBq pro Durchstechflasche und 5 min Kontaktzeit (mSv)
Oberfläche der Transportbox	0,00000189	0,000175
Oberfläche der Durchstechflasche	0,0000014	0,0001295

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die Durchstechflasche darf auf keinen Fall geöffnet werden und muss abgeschirmt gehandhabt werden. Der Inhalt der Durchstechflasche sollte unter aseptischen Bedingungen nach Durchstechen des zuvor desinfizierten Stopfens mit einer sterilisierten Einwegnadel auf eine Spritze gezogen werden.

Bestellbezeichnung: ERMM-1

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig