

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECEOS 13 mg

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Multidosis-Durchstechflasche enthält 13 mg Tetranatriumdihydrogenbutedronat.

Das Radioisotop ist nicht Bestandteil des Kits.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 3,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Gefriergetrocknetes, weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach Umsetzung mit einer Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung kann das Arzneimittel eingesetzt werden:

- für die Knochenszintigraphie, wobei Areale mit einer veränderten Osteogenese dargestellt werden.

TECEOS wird nach der Radiomarkierung bei folgenden Anwendungsgebieten eingesetzt:

- malignen Tumoren bzw. Lymphomen zur Suche nach Knochenmetastasen
- benignen Knochentumoren und tumorähnlichen Knochenläsionen
- primär malignen Knochentumoren
- unerkannten Frakturen
- Osteomyelitis
- avaskulären Nekrosen
- Arthritiden
- Algodystrophie (M. Sudeck)
- Knocheninfarkten
- Knochentransplantaten zur Vitalitätsprüfung
- Lockerung von Gelenkprothesen
- unklaren Knochenschmerzen
- Beurteilung des regionalen Knochenstoffwechsels vor einer Schmerztherapie mit osteotropen Radiopharmaka
- metabolischen Knochenerkrankungen
- degenerativen Skelettveränderungen

Da Bereiche veränderter Osteogenese zwar mit hoher Sensitivität, aber geringer Spezifität erfasst werden, können ggf. weitere ergänzende diagnostische Untersuchungen erforderlich sein.

- für die kardiale Bildgebung bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Transthyretin-Amyloidose (ATTR) als Ergänzung zur Echokardiographie und kardialen Magnetresonanztomographie zur Diagnose einer kardialen ATTR.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen und von autorisiertem Personal angewendet werden.

Dosierung

Je nach Eigenschaften der Gammakamera und der Rekonstruktionsmodalitäten kann die Dosierung unterschiedlich sein. Eine Injektion höherer Aktivitäten, d. h. höher als die nationalen DRWs (diagnostische Referenzwerte), sollte begründet sein.

Erwachsene

Knochenszintigraphie

Bei einem durchschnittlichen Patientengewicht von 70 kg wird pro intravenöser Injektion im Mittel eine Aktivität von 500 MBq verabreicht. Die Aktivität kann an das Patientengewicht angepasst werden (300-700 MBq).

Kardiale Bildgebung

Es wird pro intravenöser Injektion eine Aktivität von 700 MBq verabreicht.

Nierenbeeinträchtigung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Aktivität erforderlich, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko besteht.

Patienten mit hoher Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkter Nierenfunktion
Bei diesen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist anhand der klinischen Erfordernisse und der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe sorgfältig abzuwegen.

Bei Kindern und Jugendlichen wird die anzuwendende Aktivität entsprechend den aktuellen Empfehlungen der „Paediatric and Dosimetry Committees“ der EANM (Dosage Card) ermittelt: siehe „^{99m}Tc MDP“.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Die radioaktiv markierte Lösung darf nur intravenös als Einmaldosis verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 12.

Zur Vorbereitung der Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildakquisition

Der Patient muss kurz vor der Bildakquisition seine Blase geleert haben.

Bei der Knochenszintigraphie werden die Aufnahmen mittels 3-Phasen-Skelettszintigraphie erfasst:

- Blutflussaufnahmen werden kurz nach der Injektion angefertigt, um eine abnorme Durchblutung im Skelettbereich zu erkennen.
- Blutpoolaufnahmen (Weichteilphase) sollten unmittelbar nach der Perfusionssphase der Untersuchung angefertigt werden und innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion des Tracers abgeschlossen sein.
- Spätaufnahmen (Knochenphase) werden in der Regel 2 bis 5 Stunden nach der Injektion mittels Ganzkörperscans angefertigt.

Zusätzliche Spätaufnahmen (6-24 h) ergeben ein größeres Verhältnis zwischen der Anreicherung im Krankheitsherd und dem Hintergrund (Target-to-Background-Ratio) und ermöglichen unter Umständen eine bessere Beurteilung des Beckens, falls dieses auf den herkömmlichen Spätaufnahmen durch die Blasenaktivität verdeckt war. Dies kann insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Harnverhalt von Nutzen sein.

Je nach Indikation und den Ergebnissen der planaren Bildgebung können zusätzlich SPECT-Aufnahmen angefertigt werden, um Nachweis, Verteilung und Ausmaß der Erkrankung besser zu beschreiben.

Bei der kardialen Bildgebung zur Amyloidosediagnostik werden 3 Stunden nach der Injektion planare Aufnahmen der Herzregion in anteriorer und lateraler Projektion angefertigt. Bei positivem Traceruptake sind SPECT-Aufnahmen angeraten. Planare Thoraxaufnahmen und/oder Ganzkörper-Aufnahmen werden empfohlen. Diese unterstützen die Quantifizierung des Grades der Anreicherung im Myokard durch visuellen Vergleich mit der Anreicherung in den Rippen.

SPECT-Aufnahmen werden empfohlen, um:

- eine Überlappung mit der Knochenanreicherung zu vermeiden;
- die Blutpoolaktivität von der myokardialen Aktivität zu unterscheiden;
- die regionale Verteilung der myokardialen Anreicherung von Technetium(^{99m}Tc)-Tetranatriumdihydrogenbutedronat zu beurteilen;
- die Anreicherung von Technetium(^{99m}Tc)- Tetranatriumdihydrogenbutedronat im Ventrikelseptum (häufig bei einer Amyloidose beteiligt) zu erkennen;
- den Grad der myokardialen Anreicherung im Vergleich zur Rippenanreicherung zu quantifizieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit einer Überempfindlichkeit oder anaphylaktischer Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktoiden Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und falls erforderlich eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente wie Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort griffbereit sein.

Individuelle Nutzen / Risiko - Analyse

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte auf jeden Fall auf das Minimum beschränkt werden, welches für den Erhalt der diagnostischen Information benötigt wird.

Zwischen einer vorhergehenden Szintigraphie mit anderen Technetium (^{99m}Tc)-markierten Substanzen und der Verabreichung von Technetium (^{99m}Tc) – Tetranatriumdihydrogenbutedronat muss eine Wartezeit von mindestens 2 Tagen eingehalten werden.

Nierenbeeinträchtigung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko vorliegen kann.

Patienten mit hoher Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich, da ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko vorliegen kann. Dies muss bei der Berechnung der zu verabreichenden Aktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 11).

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Indikation besonders streng zu stellen, da wegen des noch nicht abgeschlossenen Knochenwachstums die relativ hohe Strahlenexposition der Epiphysen zu berücksichtigen ist.

Patientenvorbereitung

Patienten sollten vor der Untersuchung gut hydriert sein und aufgefordert werden, kurz vor der Bildakquisition und in den ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition zu vermindern.

Um eine Anreicherung des Tracers in der Muskulatur zu verhindern, sollte der Patient zwischen der Injektion und der Bildakquisition anstrengende körperliche Betätigungen unterlassen bis eine ausreichende Bildgebung erzielt wurde.

Eine subkutane Verabreichung von Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat sollte vermieden werden, da perivaskuläre Entzündungen für Technetium (^{99m}Tc) – Diphosphonate beschrieben wurden.

Auswertung der kardialen Bildgebung

Die kardiale Aufnahme von (^{99m}Tc)- Tetranatriumdihydrogenbutedronat wird anhand eines halbquantitativen visuellen Scoring-Verfahrens (Perugini-Score) im Verhältnis zur Knochenaufnahme (Rippe) nach 3 Stunden bewertet. Visuelle Scores von mehr als oder gleich 2 auf planaren oder SPECT-Bildern gelten als starker Hinweis auf kardiale ATTR. Während Grad 2 oder 3 stark auf eine ATTR-Amyloidose hinweist, kann bei AL-Amyloidose gelegentlich ein beliebiges Ausmaß an (^{99m}Tc)-Butedronat-Aufnahme im Myokard beobachtet werden. Daher sollte die (^{99m}Tc)- Tetranatriumdihydrogenbutedronat-Szintigraphie immer in Verbindung mit Untersuchungen der Serum- und Urinimmunofixation und des Assays der freien Leichtketten im Serum interpretiert werden, um eine AL-Amyloidose auszuschließen.

Abnormale und diffuse kardiale Mehranreicherung kann bei kürzlich aufgetretenem ausgedehntem Myokardinfarkt, alkoholischer Kardiomyopathie, Adriamycin-induzierter Kardiotoxizität, Perikarditis, Tumor des Perikards und Hyperkalzämie auftreten. Eine extrakardiale Mehranreicherung im Weichteilgewebe kann bei chronischem Nierenversagen, Osteoporose, Therapie mit Bisphosphonaten oder infiltrierten Injektaten (Paravasaten) beobachtet werden.

Die kardiale Szintigraphie mit ^{99m}Tc- Tetranatriumdihydrogenbutedronat kann bei bestimmten Mutationen im ATTR-Gen (Phe64Leu-Mutation) falsch negativ sein.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Säuglingen und schwangeren Frauen ist während 12 Stunden einzuschränken.

Besondere Warnhinweise

Abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung der Injektion kann der dem Patienten verabreichte Natriumgehalt in manchen Fällen größer als 1 mmol (23 mg) sein. Bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

Vorsichtsmaßnahmen in Hinblick auf die Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei Niereninsuffizienz oder infolge einer erhöhten Photonenabsorption und–streuung bei Adipositas sowie aufgrund des allgemein reduzierten Knochenstoffwechsels bei älteren Patienten kann die Skelettdarstellung diagnostisch nicht ausreichend sein. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion wird ein Untersuchungsbeginn 4 Stunden nach Injektion empfohlen. Bei Adipositas kann eine höhere Aktivitätsdosierung erforderlich sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen anderen Diphosphonaten sind folgende potentielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen:

Eine reduzierte skelettale Tracer-Aufnahme wird während der Behandlung mit Diphosphonaten oder Denosumab durch Kompetition sowie mit Cabozantinib durch Interaktion mit der Osteoblastenfunktion beobachtet.

Eine erhöhte Anreicherung des Radiotracers außerhalb der Knochen bzw. verminderte Speicherung im Skelettsystem wurde beobachtet in Verbindung mit

- eisenhaltigen Substanzen,
- bei akuter Verabreichung von Diphosphonaten,
- verschiedenen Zytostatika und Immunsuppressiva,
- Anti-Androgenen (Bicalutamid) und Östrogenen, bei Gynäkomastie,
- aluminiumhaltigen Antazida
- Röntgenkontrastmitteln,
- Antibiotika,
- entzündungshemmenden Substanzen,
- Calciumgluconat-Injektionen,
- Heparin-Calcium
- Epsilon-Aminocapronsäure,
- hämatopoetischen Wachstumsfaktoren,
- Nifedipin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich ist, sind stets Informationen über eine mögliche Schwangerschaft einzuholen. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation sollte bis zum negativen Nachweis als schwanger betrachtet werden. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, falls die Blutungen sehr unregelmäßig sind usw.), sollten alternative Untersuchungsmethoden in Betracht gezogen werden, die keine ionisierende Strahlung beinhalten.

Schwangerschaft

Untersuchungen mit Radionukliden bei schwangeren Frauen beinhalten auch eine Strahlenbelastung für den Fötus. Daher sollten während der Schwangerschaft nur absolut unerlässliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der zu erwartende Nutzen das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Bei Verabreichung von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat bei Patienten mit normaler Knochenaufnahme beträgt die vom Uterus aufgenommene Dosis 4,3 mGy. Die Dosis ist bei Patienten mit hoher Knochenaufnahme und/oder schwer beeinträchtigter Nierenfunktion auf 2,03 mGy reduziert. Dosen über 0,5 mGy werden als potentielles Risiko für den Fötus betrachtet.

Stillzeit

Bevor ein radioaktives Arzneimittel bei einer stillenden Mutter angewendet wird, sollte in Erwägung gezogen werden, ob eine Verschiebung der Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit vertretbar ist und ob das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde unter Berücksichtigung, dass die Radioaktivität in die Muttermilch übertritt. In den Fällen, bei denen die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels unverzichtbar ist, muss das Stillen für mindestens 12 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Enger Kontakt mit Säuglingen ist während dieser Zeit einzuschränken.

Fertilität

Die Auswirkungen der Verabreichung von Technetium(^{99m}Tc)-butedronat auf die Fertilität sind nicht bekannt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr selten (<1/10 000)

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß den Systemorganklassen nach MedDRA klassifiziert.

Systemorganklassen gemäß MedDRA- Konvention	Bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA- Konvention	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Sehr selten
	Pruritus	Sehr selten

Für vergleichbare Diphosphonate wird in der Literatur über das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen (4 - 24 Stunden p. i.) und Juckreiz, Fieberschüben während der Injektion und Übelkeit berichtet. Bei TECEOS wurden solche Reaktionen nur sehr selten beobachtet. (bei ungefähr 1 von 1 000 000 Anwendungen).

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 700 MBq bei 3,4 mSv liegt, sind diese unerwünschten Wirkungen 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 anzuseigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verabreichung einer Überdosis an Technetium (^{99m}Tc) -Tetranatriumdihydrogenbutedronat sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis wenn möglich dadurch reduziert werden, dass die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und forcierte Blasenentleerungen beschleunigt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum für das Skelettsystem, ATC-Code: V09BA04

Bei den für diagnostische Verfahren verwendeten chemischen Konzentrationen des radioaktiven Arzneimittels und der Hilfsstoffe sind keine pharmakodynamischen Wirkungen von Technetium (^{99m}Tc) -Tetranatriumdihydrogenbutedronat zu erwarten.

Wirkmechanismus

^{99m}Tc-DPD ist ein Phosphatanalogon, das mit dem kristallinen Hydroxylapatit in der Mineralphase des Knochens einen Komplex bildet.

Der genaue Mechanismus der Anreicherung von ^{99m}Tc-DPD im Herz bei kardialer Amyloidose, und insbesondere die Anlagerung an TTR-Fibrillen, ist nicht vollständig geklärt. Wesentliche Hypothesen zur Erklärung der kardialen Anreicherung beinhalten einen hohen Kalziumgehalt oder Mikrokalzifikationen bei fortgeschrittenem Lebensalter und langer Erkrankungsdauer sowie einen Aufnahmemechanismus in Abhängigkeit vom Gehalt an TTR-Fibrillen und der Fibrillenzusammensetzung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie wurden 877 Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener ATTR Amyloidose mit ≈700 MBq ^{99m}Tc-DPD untersucht. In der Subgruppe von 244 Patienten, die mit ^{99m}Tc-DPD gescannt und mit Endokardbiopsie (EBM) getestet wurden, hatten 162 kardiale ATTR und die übrigen 82 (einschließlich 35 ohne Amyloidose) keine kardiale ATTR-Amyloidose.

In der Subgruppe aller EMB-Patienten war die Sensitivität zum Nachweis einer kardialen ATTR-Amyloidose 64 %, die Spezifität >99 %, wenn „positiver Scan“ als Grad 1, 2 und 3 (nach Perugini) definiert wurde. Bei strengerer Definition (Grad 2 und 3) und Ausschluss des Vorhandenseins monoklonaler Proteine wurde eine Spezifität von 100 % und die Sensitivität von 70 % erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

In den ersten Minuten nach der Injektion verteilt sich die Aktivität auf Abdomen und Nieren. Die fortschreitende Elimination aus diesen Kompartimenten wird durch die Anreicherung der Aktivität im Skelettsystem deutlich. Die Blutclearance lässt sich biphasisch mit Halbwertszeiten von $T_1 = 15$ min und $T_2 = 100$ min beschreiben. Im Vergleich mit anderen Diphosphonaten zeigt Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat die geringste Proteinbindung im Plasma.

Unmittelbar nach der Injektion wird ein relativ hoher Aktivitätsanteil im Plasma beobachtet, gefolgt von einer schnellen Elimination aus dem Blut. Dieses Verhalten kann durch eine Reabsorption in den Nieren erklärt werden.

Organaufnahme

Die Knochenszintigraphie ist eine empfindliche, aber unspezifische Diagnosemethode. Die Anreicherung im Knochen ist abhängig von der Blutversorgung und vom Ausmaß des Metabolismus des Knochens.

Elimination

Im Vergleich mit anderen Diphosphonaten wird ein geringerer Teil der Aktivität mit dem Urin ausgeschieden, und dafür ein höherer Anteil von Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat im Skelett gespeichert, wobei das Maximum 1 Stunde nach der Injektion erreicht wird. Danach bleibt dieser Wert über mehrere Stunden lang konstant. Der unveränderte Komplex wird durch die Nieren ausgeschieden. Ca. 1 Stunde nach der Injektion sind 30 % der verabreichten Aktivität durch den Harn ausgeschieden. Die Menge an unmarkiertem DPD innerhalb der empfohlenen Dosis hat keinen Einfluss auf den Ausscheidungsprozess.

Die Elimination über Leber und Darm ist vernachlässigbar.

Halbwertszeit

Bei gesunden Probanden wurde eine Ganzkörperretention von $40 \pm 4\%$ Technetium (^{99m}Tc) -Tetranatriumdihydrogenbutedronat gemessen. Dieser Wert erhöht sich bei disseminierten Metastasen, primärem Hyperparathyreoidismus und Osteoporose.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Präparat ist nicht für eine regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt.

Mutagenitätsstudien sowie Langzeitstudien zur Karzinogenese wurden nicht durchgeführt.

Bei Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Ratten und Beagle-Hunden wurden keine Beeinträchtigungen nach Applikation der Humandosis beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

N-(4-aminobenzoyl)-L-glutaminsäure, Mononatriumsalz
Zinn(II)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Auf keinen Fall darf eine kohlenhydrathaltige Lösung zur Verdünnung verwendet werden (z. B. Glucose, Lävulose) und ebenfalls darf die Injektion nicht über eine langsame Infusion - welche derartige Lösungen enthält - erfolgen. Wie bei anderen Diphosphonaten kann es in diesen Fällen zu einer massiven Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft der Untersuchung kommen, da die Knochenspeicherung zugunsten einer massiven Nierendarstellung drastisch abnimmt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

Nach der Markierung nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Kit nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und radioaktiv markierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung des Arzneimittels muss entsprechend den nationalen Anforderungen für radioaktive Arzneimittel erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Klarglas Typ I, verschlossen mit einem Bromobutylstopfen und einem Verschluss aus Polypropylen, der mit einer Aluminium-Bördelkappe versiegelt ist.

Packungsgröße: 5 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

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.

Radioaktive Arzneimittel sind in einer Art und Weise zuzubereiten, welche den Anforderungen in Bezug auf Strahlenschutz und pharmazeutische Qualität entspricht. Entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen sind zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich zur Anwendung von Technetium (^{99m}Tc) – Tetraniatriumdihydrogenbutedronat-Injektionslösung vorgesehen und darf ohne vorherige vorschriftsmäßige Zubereitung nicht direkt Patienten verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln, siehe Abschnitt 12.

Falls die Integrität dieser Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels nicht gewährleistet ist, darf diese nicht verwendet werden.

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.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach der Markierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Injektionslösung (Ph. Eur.) muss das fertige Arzneimittel jedoch entsprechend abgeschirmt werden.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen einem Risiko durch externe Strahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes usw. aus. Daher müssen Strahlenschutzmaßnahmen gemäß nationalen Bestimmungen eingehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1902.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11/12/1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/06/2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. DOSIMETRIE

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

Die folgenden Daten stammen aus der ICRP - Publikation 128 für Phosphonate und wurden nach den folgenden Annahmen berechnet:

Die hauptsächliche Anreicherung erfolgt in den Knochen und in geringem Ausmaß in den Nieren. Die Ausscheidung erfolgt über das Nierensystem. Es wird davon ausgegangen, dass ein Bruchteil von 0,5 der injizierten Aktivität mit einer Halbwertszeit von 15 Minuten vom Knochen aufgenommen wird und dort mit Halbwertszeiten von 2 Stunden (0,3) und 3 Tagen (0,7) verbleibt. Bei Kindern erfolgt die Aufnahme überwiegend in die metaphysären Wachstumszonen.

Die Aufnahme in die Nieren wird mit 0,02 angegeben mit einer Verweildauer, die der des gesamten Körpers entspricht, mit Halbwertszeiten (partielle Retention) von 0,5 Stunden (0,3), 2 Stunden (0,3) und 3 Tagen (0,4).

In pathologischen Fällen kann es zu höherer Aufnahme und / oder längerer Verweildauer in den Knochen kommen, vor allem bei Nierenerkrankungen.

Die 24-Stunden-Ganzkörper-Retention, die normalerweise 30% beträgt, wurde bei Osteomalazie mit 40%, bei primärem Hyperparathyreoidismus mit 50%, bei der Paget-Krankheit mit 60% und bei der renalen Osteodystrophie mit 90% angegeben.

Für Berechnungen der absorbierten Dosis in pathologischen Fällen kann eine durchschnittliche Knochen-Aufnahme von 70% angenommen werden, ohne Ausscheidung.

Strahlenexposition (normale Knochenanreicherung)

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Knochenoberfläche	0,034	0,015	0,023	0,038	0,082
Gehirn	0,0017	0,0020	0,0028	0,0042	0,0059
Brust	0,00069	0,00086	0,0013	0,0021	0,0040
Gallenblase	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Verdauungstrakt					
Magenwand	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Dünndarm	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Dickdarm	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
(Oberer Teil des	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087)
Dickdarms					
(Unterer Teil des	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013)
Dickdarms					
Herz	0,0012	0,0015	0,0022	0,0033	0,0059
Nieren	0,0072	0,0087	0,012	0,018	0,031
Leber	0,0012	0,0016	0,0024	0,0036	0,0064
Lungen	0,0012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Muskulatur	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Speiseröhre	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Ovarien	0,0036	0,0045	0,0065	0,0086	0,012
Pankreas	0,0016	0,0020	0,0030	0,0045	0,0079
Rotes Knochenmark	0,0059	0,0054	0,0088	0,017	0,036
Haut	0,00099	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Milz	0,0014	0,0018	0,0027	0,0044	0,0077
Hoden	0,0024	0,0033	0,0054	0,0075	0,010
Thymusdrüse	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Schilddrüse	0,0013	0,0015	0,0022	0,0034	0,0054
Harnblasenwand	0,047	0,059	0,087	0,11	0,13
Uterus	0,0062	0,0075	0,011	0,014	0,018
Sonstige Gewebe	0,0019	0,0023	0,0034	0,005	0,0077
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

Die effektive Dosis beträgt 3,4 mSv nach intravenöser Gabe der maximal empfohlenen Dosis von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat beim Erwachsenen (mit einem Gewicht von 70 kg). Die absorbierte Dosis im Zielorgan (Knochen) beträgt dabei 23,8 mGy und im kritischen Organ (Blasenwand): 32,9 mGy.

Strahlenexposition (hohe Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkte Nierenfunktion)

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,004	0,005	0,0072	0,011	0,021
Knochenoberfläche	0,065	0,030	0,045	0,074	0,16
Gehirn	0,0037	0,0045	0,0063	0,0096	0,014
Brust	0,0017	0,0021	0,0032	0,005	0,0096
Gallenblase	0,0028	0,0036	0,0059	0,0085	0,013
Verdauungstrakt					
Magenwand	0,0025	0,0032	0,0051	0,0073	0,014
Dünndarm	0,003	0,0038	0,0056	0,0085	0,015
Dickdarm	0,003	0,0038	0,0058	0,0091	0,016
(Oberer Teil des	0,0028	0,0036	0,0053	0,0086	0,015)
Dickdarms					
(Unterer Teil des	0,0033	0,0042	0,0065	0,0098	0,018)
Dickdarms					
Herz	0,0029	0,0036	0,0052	0,0077	0,014
Nieren	0,0029	0,0037	0,0056	0,0087	0,016
Leber	0,0026	0,0033	0,0049	0,0074	0,014
Lungen	0,0029	0,0037	0,0054	0,0081	0,015
Muskulatur	0,0029	0,0036	0,0053	0,0080	0,015
Speiseröhre	0,0025	0,0031	0,0045	0,0070	0,012
Ovarien	0,0032	0,0041	0,0058	0,0088	0,016
Pankreas	0,0032	0,004	0,0058	0,0088	0,016
Rotes Knochenmark	0,011	0,01	0,017	0,032	0,071
Haut	0,0019	0,0024	0,0037	0,006	0,011
Milz	0,0026	0,0034	0,0051	0,0084	0,015
Hoden	0,0022	0,0027	0,0038	0,0060	0,011
Thymusdrüse	0,0025	0,0031	0,0045	0,007	0,012
Schilddrüse	0,0031	0,0037	0,0053	0,0082	0,014
Harnblasenwand	0,0026	0,0035	0,0054	0,0073	0,015
Uterus	0,0029	0,0037	0,0053	0,0081	0,015
Sonstige Gewebe	0,003	0,0037	0,0055	0,0086	0,015
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0043	0,0045	0,0068	0,011	0,022

Die effektive Dosis beträgt im Falle einer hohen Anreicherung im Knochen und/oder stark beeinträchtigter Nierenfunktion 3 mSv nach intravenöser Gabe von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat beim Erwachsenen (mit einem Gewicht von 70 kg). Die absorbierte Dosis im Zielorgan (Knochen) beträgt dabei 45,5 mGy und im kritischen Organ (Knochenmark): 7,7 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen auf keinen Fall geöffnet werden. Die Lösung sollte mit einer sterilen Einwegkanüle und abgeschirmten Spritze oder einem zugelassenen automatischen Applikationssystem durch den Stopfen entnommen werden.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Herstellungsverfahren

Tceeos ist ein Kit zur Herstellung einer Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat Injektionslösung, das ein steriles, pyrogenfreies, gefriergetrocknetes Produkt unter Vakuumatmosphäre enthält.

Das Produkt wird nach der Rekonstitution durch Zusatz einer sterilen, pyrogenfreien, isotonischen Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung verwendet. Durch die Rekonstitution entsteht eine Technetium (^{99m}Tc)-Tetranatriumdihydrogenbutedronat-Injektionslösung.

Eine Durchstechflasche aus dem Kit nehmen und in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.

Mit einer sterilen Spritze 2 bis 10 ml der sterilen und pyrogenfreien Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung durch den Gummistopfen hindurch in die Durchstechflasche einbringen. Die Radioaktivität variiert in Abhängigkeit vom Volumen zwischen 370 und maximal 11100 MBq. Die Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung muss den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

Keine Belüftungsnadeln verwenden, da die Durchstechflasche unter Vakuum steht.

Ca. 5 Minuten lang schütteln.

Die somit erhaltene Technetium (^{99m}Tc) - Tetranatriumdihydrogenbutedronat-Injektionslösung ist eine klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5.

Vor Gebrauch sind Klarheit der hergestellten Lösung, der pH-Wert, die Radioaktivität und das Gamma-Spektrum zu überprüfen.

Die Durchstechflasche sollte niemals geöffnet und muss innerhalb der Bleiabschirmung aufbewahrt werden. Die Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen mit einer sterilen, bleiabgeschirmten Spritze durch den Stopfen entnommen werden.

Qualitätskontrolle

Die radiochemische Reinheit der finalen radiomarkierten Zubereitung kann nach einer der folgenden Verfahren getestet werden:

Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC) oder aufsteigende Papierchromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographie-Zubehör

Zwei mit Kieselgel beschichtete Glasfaserplatten (ITLC-SG), zuvor 10 Minuten lang bei 110 °C erhitzt und vor Verwendung auf Raumtemperatur abgekühlt.

Eine dünne Linie als „Startlinie“ 2 cm vom unteren Rand der Platten entfernt, markieren. Eine feine Linie als „Fließmittelfrontlinie“ 15 cm von der „Startlinie“ entfernt, markieren.

2. Mobile Phasen

Fließmittel A: 1M Natriumacetatlösung

Fließmittel B: Methylethyleketon

3. Chromatographiebehälter

2 Glasbehälter von geeigneter Größe mit dicht schließendem Deckel.

4. Sonstiges

Pinzetten, Spritzen, Nadeln, geeignetes Aktivitätsmessgerät.

Durchführung

1. Eine ausreichende Menge der entsprechenden mobilen Phase in die Behälter A und B geben.

2. Mit einer Spritze und Kanüle einen Tropfen der zu testenden Lösung auf die „Startlinie“ jeder Platte auftragen. Zügig arbeiten, um einen Abbau der Lösung zu vermeiden.

3. Die Platten werden mit einer Pinzette in den jeweiligen Behälter eingebracht und dann der Deckel geschlossen. Das Lösungsmittel bis zur „Fließmittelfrontlinie“ wandern lassen.

4. Die Platten mit der Pinzette herausnehmen und an der Luft trocknen lassen.

5. Die Verteilung der Radioaktivität mit einem geeigneten Detektor bestimmen.

Die Radioaktivität jedes Flecks durch Peak-Integration messen.

Bei der mobilen Phase A beträgt der Rf des hydrolysierten (^{99m}Tc) 0.

Bei der mobilen Phase B beträgt der Rf von freiem (^{99m}Tc) 1

6. Berechnungen

$$\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 1}}{\text{Gesamtradioaktivität der Platte B}} \times 100$$

$$\% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 0}}{\text{Gesamtradioaktivität der Platte A}} \times 100$$

$$\% \text{ } (^{99m}\text{Tc})\text{-DPD} = 100 \% - [\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Der Prozentsatz an Technetium (^{99m}Tc) -DPD muss mindestens 95 % betragen, der Prozentsatz an freiem (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen.

Aufsteigende Papierchromatographie

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographiesysteme

Chromatographiesystem A:

Streifen A: Typ Whatman 31 ET

Mobile Phase A: 1M Natriumchloridlösung

Chromatographiesystem B:

Streifen B: Typ Whatman 1

Mobile Phase B: Methyläthylketon

Eine dünne Linie als „Startlinie“ 2 cm vom unteren Rand der Papierstreifen entfernt, markieren. Eine dünne „Fließmittelfrontlinie“ 10 cm von der „Startlinie“ entfernt, markieren.

2. Chromatographiebehälter

Zwei Glasbehälter von geeigneter Größe mit dicht schließendem Deckel.

3. Sonstiges

Pinzetten, Spritzen, Nadeln, geeignetes Aktivitätsmessgerät

Durchführung

1. Eine ausreichende Menge der entsprechenden mobilen Phase in die Behälter A und B geben.
2. Mit einer Spritze und Kanüle einen Tropfen der zu testenden Lösung auf die „Startlinie“ jedes Papierstreifens auftragen. Zügig arbeiten, um einen Abbau der Lösung zu vermeiden.
3. Die Papierstreifen werden mit einer Pinzette in den Behälter mit der jeweiligen mobilen Phase eingebracht und dann der Deckel geschlossen. Das Lösungsmittel bis zur „Fließmittelfrontlinie“ wandern lassen.
4. Die Streifen mit der Pinzette herausnehmen und an der Luft trocknen lassen.
5. Die Verteilung der Radioaktivität mit einem geeigneten Detektor bestimmen. Die Radioaktivität jedes Flecks durch Peak-Integration messen.

Beim chromatographischen System B beträgt der Rf von freiem (^{99m}Tc) 1, und beim chromatographischen System A beträgt der Rf des hydrolysierten (^{99m}Tc) 0.

6. Berechnungen

$$\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 1}}{\text{Gesamtradioaktivität des Papierstreifens B}} \times 100$$

$$\% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 0}}{\text{Gesamtradioaktivität des Papierstreifens A}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-DPD} = 100 \% - [\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Der Prozentsatz an (^{99m}Tc) -DPD muss mindestens 95 % betragen, der Prozentsatz an freiem (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen.

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

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.