

TECEOS

Markierungsbesteck

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tetranatrii butedronas

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Markierungsbestecks.

Hilfsstoffe

Natrii hydrogeno-(N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamas), Stanni(II)-oxidum pro vitro

Das Lyophilisat des Produktes enthält 3,2 mg Natrium pro Durchstechflasche. Nach der Rekonstitution mit 10 ml Natriumpertechnetat-Lösung enthält das Produkt 3,86 mg/ml Natrium.

Spezifikationen:

Spezifikation der rekonstituierten Injektionslösung:

13,0 mg	Butedroninsäure, Tetranatriumsalz
0,23 mg	Zinn(II)-oxid
1,0 mg	N-(4-Aminobenzoyl)-L-Glutaminsäure, Mononatriumsalz
370 - 11100 MBq	Technetium-99m (Tc-99m)
18 - 90 mg	Natriumchlorid (durch die Neutralisation)
2 - 10 ml	Gesamtvolumen
6,5 - 7,5	pH-Wert

Eigenschaften des markierten Präparates:

Das Markierungsbesteck ist steril und endotoxinfrei. Bei Einhaltung aseptischer Markierungsbedingungen und Verwendung von sterilen und endotoxinfreien Generatoreluaten ist die gebrauchsfertige Injektionslösung auch steril und endotoxinfrei. Die mit Technetium (^{99m}Tc) markierte Butedronatlösung muss farblos, klar und frei von mechanischen Verunreinigungen sein.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Markierungsbesteck

Ein evakuiertes Durchstechfläschchen von 15 ml Volumen mit 14,2 mg Lyophilisat enthält:

Butedroninsäure, Tetranatriumsalz: 13,0 mg

Zinn(II)-oxid: 0,23 mg

Zur intravenösen Injektion nach Radiomarkierung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ausschliesslich zu diagnostischen Zwecken bestimmt.

Nach Radiomarkierung mit einer injizierbaren Natriumpertechnetat-(^{99m}Tc)-Lösung ist die erhaltene Technetium-(^{99m}Tc)-markierte Butedronatlösung zur Knochenszintigraphie angezeigt.

Sie eignet sich zum Nachweis von Knochenläsionen aller Art, speziell von Knochenmetastasen von Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinomen; ausserdem zum Nachweis und zur Abgrenzung von Knochenläsionen bei Osteosarkomen, Osteomyelitis, Morbus Paget sowie zur Diagnose von degenerativen Knochenveränderungen, Gelenkentzündungen und zur Kontrolle der Heilung und Entwicklung frischer Knochenfrakturen; weiterhin zum Nachweis extraossärer Verkalkungen.

Dosierung/Anwendung

Das Radiopharmazeutikum darf nur in einer zugelassenen nuklearmedizinischen Einrichtung durch entsprechend ausgebildetes Fachpersonal angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene:

Angaben zur Vorbereitung des Patienten finden sich im Kapitel „*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*“.

Die mit Technetium (^{99m}Tc) markierte Butedronatlösung darf ausschliesslich als intravenöse Einzelinjektion verabreicht werden.

Die durchschnittliche, durch Einzelinjektion verabreichte Aktivität beträgt 500 MBq (300 - 700 MBq), es können jedoch auch andere Dosen gerechtfertigt sein.

Bei Patienten mit erhöhter Knochenabsorption und/oder schwerer Niereninsuffizienz kann eine Dosisanpassung erforderlich sein, da eine stärkere Strahlenbelastung möglich ist.

Aufzeichnung der Bilder

Der Patient muss unmittelbar vor der Aufzeichnung der Bilder seine Blase entleert haben.

Die Aufnahmen werden nach der sogenannten „Drei-Phasen-Szintigraphie“ gewonnen:

- Es können Bilder frühzeitig nach der Injektion aufgezeichnet werden (Perfusionsphase), um eine anormale Vaskularisation in einem Skelettbereich nachzuweisen.
- Aufnahmen vom vaskulären Kompartiment (Blutpoolphase) sind unmittelbar nach der Perfusionsphase innerhalb von 10 Minuten nach Injektion des Radiotracers durchzuführen.
- „Ganzkörper“-Aufnahmen (Knochenphase) werden in der Regel zwei bis fünf Stunden nach Injektion erstellt.

Bei noch späteren Aufnahmen (6 bis 24 Stunden nach der Injektion) lassen sich ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis und eine bessere Beurteilung des Beckenbereichs erreichen. Diese zuletzt genannten Aufnahmen sind besonders nützlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Harnverhaltung.

In bestimmten Fällen können eine oder mehrere Tomoszintigraphien zweckmäßig sein, um Vorliegen, Lokalisierung und Ausmass der Erkrankung besser zu charakterisieren.

Kinder und Jugendliche

Die Indikation ist mit Vorsicht abzuwägen, denn die wirksame Dosis pro MBq ist höher als beim Erwachsenen (siehe „Strahlendosimetrie“).

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen muss unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für diese Patientengruppe sorgfältig abgewogen werden. Die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichende Aktivitäten können nach den Empfehlungen der European Association of Nuclear Medicine (EANM) unter Anwendung der folgenden Formel und des der Körpermasse des jungen Patienten entsprechenden Korrekturfaktors (Tabelle 1) berechnet werden.

Empfohlene Aktivität [MBq] = 35 MBq x Korrekturfaktor (Tabelle 1),

Körper-masse	Korrektur-faktor	Körper-masse	Korrektur-faktor	Körper-masse	Korrektur-faktor
3 kg	= 1*	22 kg	= 5.29	42 kg	= 9.14
4 kg	= 1.14*	24 kg	= 5.71	44 kg	= 9.57
6 kg	= 1.71	26 kg	= 6.14	46 kg	= 10.00
8 kg	= 2.14	28 kg	= 6.43	48 kg	= 10.29
10 kg	= 2.71	30 kg	= 6.86	50 kg	= 10.71
12 kg	= 3.14	32 kg	= 7.29	52-54 kg	= 11.29
14 kg	= 3.57	34 kg	= 7.72	56-58 kg	= 12.00
16 kg	= 4.00	36 kg	= 8.00	60-62 kg	= 12.71
18 kg	= 4.43	38 kg	= 8.43	64-66 kg	= 13.43
20 kg	= 4.86	40 kg	= 8.86	68 kg	= 14.00

Bei Kleinkindern (bis zu 1 Jahr) ist eine Mindestdosis von 40 MBq erforderlich, damit Aufnahmen von ausreichender Qualität erzielt werden können.

Strahlenbelastung

Die unten aufgeführten Daten stammen aus der Publikation 128 der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) für Diphosphonate. Bei der Berechnung wurden folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

Nach intravenöser Injektion reichert sich die Substanz hauptsächlich in den Knochen und in geringem Umfang in den Nieren an und wird über die Nieren ausgeschieden. Es wird vermutet, dass die injizierte Aktivität innerhalb von 15 Minuten zu 50% vom Knochen aufgenommen wird und dass die Halbwertszeiten im Knochen zwischen 2 Stunden (bei 30%) und 3 Tagen (bei 70%) betragen. Bei Kindern wird die Absorption hauptsächlich in den metaphysären Wachstumszonen beobachtet. Die Aufnahme in die Nieren beträgt 2% bei einer Verweildauer mit Halbwertszeiten von 0,5 h (30%), 2 Stunden (30%) und 3 Tagen (40%).

Die den verschiedenen Organen zugeführten Strahlendosen können durch physiopathologische Veränderungen infolge von Krankheiten signifikant beeinflusst werden. Dies gilt insbesondere bei Nierenerkrankungen. Die 24-Stunden-Ganzkörper-Retention, die normalerweise 30% beträgt, kann bei Osteomalazie auf 40%, bei primärem Hyperparathyreoidismus auf 50%, bei Morbus Paget auf 60% und bei renaler Osteodystrophie auf 90% steigen. Für die Berechnung der absorbierten Dosis bei Vorliegen dieser Erkrankungen wurden eine mittlere Knochenabsorption von 70% und fehlende Ausscheidung berücksichtigt.

Normale Knochenaufnahme und Ausscheidung

Organ	Aufgenommene Dosis pro Einheit abgegebener Aktivität ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)				
	Erwach- sener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Knochenoberflächen	34	15	23	38	82
Blasenwand	47	59	87	110	130
Knochenmark	5,9	5,4	8,8	17	36
Nieren	7,2	8,7	12	18	31
Gebärmutter	6,2	7,5	11	14	18
Wand Colon descendens	3,8	4,7	7,1	9,2	13
Eierstöcke	3,6	4,5	6,5	8,6	12
Dickdarm	2,7	3,4	5,2	7,2	10
Testes	2,4	3,3	5,4	7,5	10
Dünndarm	2,2	2,8	4,3	6,1	9,3
Nebennieren	2,1	2,6	3,8	5,8	11
Wand Colon ascendens	1,9	2,4	3,8	5,7	8,7
Sonstige Gewebe	1,9	2,3	3,4	5,0	7,7
Muskeln	1,8	2,2	3,3	4,7	7,7
Gehirn	1,7	2,0	2,8	4,2	5,9
Pankreas	1,6	2,0	3,0	4,5	7,9
Gallenblase	1,4	1,8	3,3	4,3	6,5
Milz	1,4	1,8	2,7	4,4	7,7
Lungen	1,2	1,6	2,3	3,5	6,7
Schilddrüse	1,3	1,5	2,2	3,4	5,4
Leber	1,2	1,6	2,4	3,6	6,4
Herz	1,2	1,5	2,2	3,3	5,9
Magenwand	1,2	1,4	2,4	3,6	6,4
Haut	0,99	1,3	1,9	3,0	5,3
Speiseröhre	1,0	1,3	1,9	2,9	5,1
Thymus	1,0	1,3	1,9	2,9	5,1
Brust	0,69	0,86	1,3	2,1	4,0
Effektive Dosis ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	4,9	5,7	8,6	12	18

Die effektive Dosis bei Verabreichung einer Aktivität von 700 MBq Technetium-(^{99m}Tc)-Butedronat (empfohlene Höchstdosis) bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg beträgt ca. 3,4 mSv. Bei Verabreichung einer Aktivität von 700 MBq beträgt die dem Zielorgan (Knochen) zugeführte typische Strahlendosis 23,8 mGy und die dem kritischen Organ (Blasenwand) zugeführte typische Strahlendosis 32,9 mGy.

Hohe Knochenaufnahme und/oder stark beeinträchtigte Nierenfunktion)

Organ	Aufgenommene Dosis pro Einheit abgegebener Aktivität (µGy/MBq)				
	Erwach- sener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	4,0	5,0	7,2	11	21
Blasenwand	2,6	3,5	5,4	7,3	15
Knochen	65	30	45	74	160
Gehirn	3,7	4,5	6,3	9,6	14
Brust	1,7	2,1	3,2	5,0	9,6
Magen-Darm- Trakt					
Magenwand	2,5	3,2	5,1	7,3	14
Dünndarm	3,0	3,8	5,6	8,5	15
Dickdarm	3,0	3,8	5,8	9,1	16
Colon ascendens	2,8	3,6	5,3	8,6	15
Colon	3,3	4,2	6,5	9,8	18
sigmoideum					
Herz	2,9	3,6	5,2	7,7	14
Nieren	2,9	3,7	5,6	8,7	16
Leber	2,6	3,3	4,9	7,4	14
Lungen	2,9	3,7	5,4	8,1	15
Muskeln	2,9	3,6	5,3	8,0	15
Speiseröhre	3,2	4,1	5,8	8,8	16
Eierstöcke	2,6	3,4	5,1	7,8	15
Pankreas	3,2	4,0	5,8	8,8	16
Knochenmark	11	10	17	32	71
Haut	1,9	2,4	3,7	6,0	11
Milz	2,6	3,4	5,1	8,4	15
Testes	2,2	2,7	3,8	6,0	11
Blasenwand	2,6	3,5	5,4	7,3	15
Schilddrüse	3,1	3,7	5,3	8,2	14
Gebärmutter	2,9	3,7	5,3	8,1	15
Sonstige Gewebe	3,0	3,7	5,5	8,6	15
Effektive Dosis (µSv/MBq)	4,3	4,5	6,8	11	22

Bei hoher Knochenaufnahme und/oder stark beeinträchtigter Nierenfunktion beträgt die effektive Dosis aus der verabreichten Aktivität von 700 MBq Technetium-(^{99m}Tc)-Butedronat 3,0 mSv.

Die typische Strahlendosis für das Zielorgan (Knochen) beträgt 45,5 mGy und die typische Strahlendosis für das kritische Organ (Knochenmark) 7,7 mGy.

Anmerkung:

Um die Strahlenbelastung möglichst gering zu halten, soll der Patient möglichst bald und oft nach der Injektion die Blase entleeren. Auf eine ausreichende Hydratation des Patienten ist zu achten (ca. 1 - 1,5 Liter Tee oder Mineralwasser soll getrunken werden).

Kontraindikationen

- Schwangerschaft,
- Bekannte Hypersensibilität auf den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Risiko von Hypersensibilitätsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen

Im Falle einer Hypersensibilitätsreaktion oder anaphylaktischen Reaktion ist die Verabreichung des Produkts sofort zu unterbrechen; falls erforderlich, ist eine intravenöse Therapie einzuleiten. Um im Notfall eine schnelle Behandlung zu ermöglichen, sollten die notwendigen Medikamente (insbesondere Adrenalin) und Gegenstände (insbesondere ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät) unmittelbar zur Verfügung stehen.

Rechtfertigung des individuellen Nutzens/Risikos

Bei jedem Patienten muss die Belastung mit ionisierenden Strahlen durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muss in jedem Fall so festgelegt werden, dass die erforderlichen diagnostischen Informationen bei der geringstmöglichen resultierenden Strahlendosis gewonnen werden können.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig bestimmt werden, denn eine erhöhte Strahlenbelastung ist möglich.

Radioaktive Präparate sind mit besonderer Sorgfalt und unter strengen Strahlenschutzmassnahmen zu handhaben, um eine eventuelle Kontamination zu vermeiden und die Strahlenbelastung sowohl bei den Patienten als auch beim Personal möglichst niedrig zu halten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die relativ höhere Strahlenbelastung der Epiphyse in den wachsenden Knochen bei der Dosisberechnung zu berücksichtigen (vgl. „*Dosierung/Anwendung*“).

Patientenvorbereitung

Um die Strahlenbelastung der Blase möglichst gering zu halten, sollte der Patient aufgefordert werden, ausreichende Mengen Wasser zu trinken und die Blase so oft wie möglich zu entleeren.

Zur Vermeidung einer Anreicherung des Tracers in der Muskulatur sollten grössere Anstrengungen unmittelbar nach der Injektion vermieden werden, bis ein zufriedenstellendes Knochenimaging durchgeführt werden konnte.

Nach der Untersuchung

Während der Dauer der Untersuchung sind engere Kontakte mit Säuglingen oder Schwangeren zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmassnahmen

Zur Vermeidung einer Kontamination sind hinsichtlich der von den Patienten ausgeschiedenen Aktivität geeignete Vorsichtsmassnahmen zu ergreifen.

Eine unbeabsichtigte oder versehentliche paravenöse Verabreichung von Technetium $[^{99m}\text{Tc}]$ Butedroninsäure muss vermieden werden, da $[^{99m}\text{Tc}]$ Diphosphonate perivaskuläre Entzündungen verursachen können.

Besondere Warnhinweise

Je nach Zeitpunkt der Verabreichung der Injektion kann der Gehalt an Natrium, welcher dem Patienten verabreicht wird, in einigen Fällen 1 mmol (23 mg) übersteigen. Dies sollte bei Patienten, die sich natriumarm ernähren, berücksichtigt werden.

Interaktionen

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

Eine erhöhte Konzentration des Radiotracer ausserhalb der Knochen wurde beobachtet in Verbindung mit eisenhaltigen Verbindungen, bei gleichzeitiger Verabreichung von Diphosphonaten, verschiedenen Zytostatika und Immunsuppressiva, aluminiumhaltigen Phosphatbinder bei Dialyse-Patienten, Röntgenkontrastmitteln, Antibiotika, entzündungshemmenden Substanzen, Calciumgluconat-Injektionen, Heparin-Calcium und Epsilon-Aminocapronsäure.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es unerlässlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft grundsätzlich vorher ausgeschlossen werden. Jede Frau mit verspäteter Menstruation sollte als schwanger betrachtet werden, bis der Gegenbeweis erbracht wurde. Wenn Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft bestehen (bei Amenorrhoe, sehr unregelmässigem Zyklus usw.), sind der Patientin (gegebenenfalls) andere Verfahren ohne den Einsatz ionisierender Strahlung vorzuschlagen.

Schwangerschaft

Teceos darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Vor der Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer stillenden Mutter sollte geprüft werden, ob die Untersuchung nicht auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und ob die Wahl eines Radiopharmakons im Hinblick auf die Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch wirklich die beste Untersuchungsmethode darstellt. Wird die Verabreichung eines Radiopharmakons als unerlässlich beurteilt, muss das Stillen für einen Zeitraum von mindestens vier Stunden nach der Injektion ausgesetzt werden und die während dieser Zeit produzierte Milch muss verworfen werden.

Bei Verabreichung ohne vorherige Blockierung der Schilddrüse muss die in einem Zeitraum von acht Stunden nach der Injektion produzierte Milch verworfen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen wurden bisher nicht beschrieben.

Unerwünschte Wirkungen

Hypersensibilitäts- bzw. anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum Schock sind möglich. Die notwendigen Arzneimittel und Gegenstände sowie das erforderliche Personal müssen zur Verfügung stehen, falls eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion auftritt.

Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten (<1/10'000) können Hautröte (4 - 24 h *p.i.*), Pruritus, Hitzegefühl während der Injektion und Brechreiz auftreten.

Sonstige Erkrankungen

Die Belastung durch ionisierende Strahlung kann potenziell krebsfördernd sein oder zur Entstehung von Erbkrankheiten führen. Da die effektive Dosis 3,4 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 700 MBq verabreicht wird, besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass diese unerwünschten Wirkungen auftreten.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Bei Verabreichung einer Überdosis von mit Technetium [^{99m}Tc] markiertem Tetranatriumbutedronat sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis möglichst dadurch reduziert werden, dass die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und häufigere Blasenentleerung beschleunigt wird.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

V09BA04

Wirkungsmechanismus

Physikalische Eigenschaften

Technetium (^{99m}Tc) wird durch radioaktiven Zerfall von Molybdän (⁹⁹Mo) erzeugt. Es zerfällt unter Freisetzung einer mittleren Gammastrahlungsenergie von 140 keV mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (⁹⁹Tc), das aufgrund seiner sehr langen ($2,13 \times 10^5$ Jahre) als stabil betrachtet werden kann.

Pharmakodynamik

Tetranatriumbutedronat weist eine höhere Affinität zum mineralischen Anteil des Knochengewebes als die üblichen Diphosphonate auf und ist deswegen als osteotrope Substanz zu nuklearmedizinischen Skelettszintigraphien geeignet.

In den für die diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen scheint Technetium-(^{99m}Tc)-Tetranatriumbutedronat keine pharmakodynamische Aktivität zu besitzen.

Klinische Wirksamkeit

Nicht zutreffend

Pharmakokinetik

Absorption

Siehe unter Distribution

Distribution

In den ersten Minuten nach der Injektion verteilt sich die Aktivität auf Abdomen und Nieren. Die fortschreitende Clearance aus diesen Kompartimenten ist aus der Konzentration der Aktivität im Skelettsystem ersichtlich. Die Clearance aus dem Blut lässt sich anhand einer Zweiphasenkurve mit einer Halbwertszeit von $T_1 = 15$ min. und $T_2 = 100$ min. beschreiben. Im Vergleich zu anderen Diphosphonaten zeigt die Technetium-(^{99m}Tc]-Tetranatrium-butedronat die geringste Plasmaproteinbindung. Unmittelbar nach der Injektion wird eine relativ hohe Aktivität im Plasma beobachtet, gefolgt von einer schnellen Blutclearance. Dieses Verhalten könnte auf einen Reabsorptionsprozess in den Nieren zurückzuführen sein.

Metabolismus

Nicht zutreffend

Elimination

Im Vergleich zu anderen Diphosphonaten wird eine geringere Aktivität in den Harn ausgeschieden, dafür wird ein höherer Prozentsatz der Technetium-(^{99m}Tc]-Tetranatriumbutedronats, der seinen Höchstwert 1 Stunde nach der Injektion erreicht, im Skelett abgelagert. Danach bleibt dieser Wert 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 Tetranatriumbutedronat innerhalb der empfohlenen Dosis hat keinen Einfluss auf den Ausscheidungsprozess. Die Ausscheidung über Leber und Darm ist äusserst gering. Die Konzentration im Knochen ist abhängig von der Blutzufuhr und vom Ausmass der Osteogenese. Bei gesunden Probanden wurde eine Ganzkörperretention von 40 ± 4% Technetium-(^{99m}Tc)-Tetranatriumbutedronat gemessen. Dieser Wert erhöht sich bei weitverbreiteten Metastasen, primärem Hyperparathyroidismus und Osteoporose.

Präklinische Daten

Akute Toxizität

Für die akute intravenöse Toxizitätsprüfung wurden Lösungen mit 10 mg Butedroninsäure (entsprechend genau 13,0 mg Tetranatriumsalz) und 0,4 mg Zinn(II) (entsprechend genau 0,46 mg Zinn(II)-oxid pro 1 ml eines abgeklungenen ^{99m}Tc-Generatoreluates) verwendet.

Die Dosis letalis (LD 50) betrug bei Mäusen 6,2 ml/kg und bei Ratten 6,1 ml/kg pro kg Körpergewicht. Das entspricht 62 bzw. 61 mg Butedroninsäure und 2,48 bzw. 2,44 mg Zinn(II) pro kg Körpergewicht. Auf den Menschen (70 kg Körpergewicht) übertragen, würden diese Werte einer Verabreichung von etwa 430 Markierungseinheiten entsprechen.

Die zur Untersuchung am Menschen (70 kg Körpergewicht) maximal zu verabreichende Dosis zwischen 0,7 bis maximal 7,2 mg Trockensubstanz (1/20 bis 1/2 eines Markierungsbestecks) ist um den Faktor 600 bis 6000 mal kleiner als die für Mäuse und Ratten festgestellte LD 50. Dieser hohe Sicherheitsfaktor spricht praktisch für eine Atoxizität des zu diagnostischen Zwecken und in den erwähnten Dosierungen applizierten Butedronat-Präparates.

Reproduktionstoxizität und Teratogenität

Das Produkt ist nicht für die regelmässige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt. Mutagenitätsstudien, Langzeitstudien zur Karzinogenität sowie Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Ratten und Beagle-Hunde erlitten keinen Schaden durch Verabreichung der Humandosis in Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nur mit den unter Hinweis für die Handhabung aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Verdünnung darf keinesfalls eine Kohlenhydrat enthaltende Lösung (z.B. Glucose) verwendet werden. Die Injektion darf nicht mittels langsamer, solche Lösungen enthaltender Infusion, verabreicht werden. Wie bei anderen Diphosphonaten kann in solchen Fällen der Diagnosewert des Tests stark beeinträchtigt werden, da die Knochenaufnahme zugunsten massiver Nierendarstellung dramatisch absinkt.

Haltbarkeit

Haltbarkeit des Markierungsbestecks vor der Zubereitung (Rekonstitution):

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Trockensubstanz enthält als Stabilisator 1,0 mg N-(4-Aminobenzoyl)-L-glutaminsäure, Mononatriumsalz.

Haltbarkeit der Injektionslösung nach Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc): 8 Stunden im verschlossenen Originalfläschchen (bei Sauerstoffausschluss), geschützt vor Licht.

Besondere Lagerungshinweise

Das Kit ist bei einer Temperatur von +15 °C bis +25 °C zu lagern.

Das markierte Produkt muss bei einer Temperatur von +15 °C bis +25 °C in Übereinstimmung mit den nationalen Strahlenschutzvorschriften gelagert werden.

Hinweise für die Handhabung

1. Markierungsmethode

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

Ein Fläschchen aus dem Kit nehmen; Gummistopfen mit Alkohol desinfizieren und in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.

Mit einer sterilen Spritze 2 bis 10 ml der sterilen und endotoxinfreien Natrium^{[99m]Tc}pertechnetat-Lösung durch den Gummistopfen hindurch in das Fläschchen einbringen. Die Radioaktivität variiert in Abhängigkeit vom Volumen zwischen 370 und maximal 11100 MBq. Die Natrium^{[99m]Tc}pertechnetat-Lösung muss den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

Keine Belüftungsadeln verwenden, da der Inhalt unter Vakuum steht.

Ca. 5 Minuten lang schütteln.

Vor Gebrauch sind die Klarheit und die Radioaktivität der hergestellten Lösung zu prüfen.

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

Anmerkungen:

- Falls erforderlich, kann die markierte Lösung mit zusatzfreier physiologischer Natriumchloridlösung (z.B. aus einer Ampulle) bis zum Volumen von 10 ml verdünnt werden.
- Ohne Luftzufuhr ist die markierte Injektionslösung (aufbewahrt ohne Belüftungskanülen in Originalfläschchen) bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (15 – 25 °C) haltbar.
- Das Präparat ist sowohl als Lyophilisat als auch in aufgelöster, markierter Form vor längerer Lichteinwirkung zu schützen.
- Die Injektionslösung sollte nur maximal 1 Stunde vor der Applikation in der Spritze aufbewahrt werden.

2. Qualitätskontrolle der radiochemischen Reinheit

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

Methoden

Dünnschichtchromatographie oder aufsteigende Papierchromatographie. Die für die Bestimmung von hydrolysiertem Technetium-99m verwendbare Methode A wird optional für die beiden Chromatographietypen vorgeschlagen.

Dünnschichtchromatographie

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographie-Zubehör:

Zwei mit Kieselgel beschichtete Glasfaserplatten (ITLC-SG) A und B, 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: Methyläthylketon

3. Chromatographiebehälter:

Zwei Glasbehälter A und B 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 mit einer Pinzette in den Behälter mit der entsprechenden mobilen Phase einbringen und dann den Deckel schliessen. 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 des freien (^{99m}Tc) 1.

6. Berechnungen

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

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

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

7. Der Prozentsatz des (^{99m}Tc)-Butedronats muss mindestens 95% betragen, der Prozentsatz des freien (^{99m}Tc) darf nicht über 2,0% liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) darf nicht mehr als 2,0% betragen.

Aufsteigende Papierchromatographie

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographiesysteme:

Chromatographiesystem A:

Streifen A: Typ Whatman 31ET

Mobile Phase A: 1M Natriumchloridlösung

Chromatographiesystem B:

Streifen B: Typ Whatman 1

Mobile Phase B: Methylalketon

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 A und B 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 mit einer Pinzette in den Behälter mit der entsprechenden mobilen Phase einbringen und dann den Deckel schliessen. 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 des freien (^{99m}Tc) 1, und beim chromatographischen System A beträgt der Rf des hydrolysierten (^{99m}Tc) 0.
6. Berechnung

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

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

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

7. Der Prozentsatz des (^{99m}Tc)-Butedronats muss mindestens 95% betragen, der Prozentsatz des freien (^{99m}Tc) darf nicht über 2,0% liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) darf nicht mehr als 2,0 % betragen.

Hinweis zur Verabreichung

Vor Verabreichung des Präparates ist die radiochemische Reinheit zu bestimmen.

Gesetzliche Bestimmungen

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Radiofarmazeutika dürfen nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen durch entsprechend ausgebildetes Fachpersonal in Empfang genommen, verwendet und verabreicht werden. Ihre Entgegenahme, Lagerung, Anwendung, Beförderung und Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Behörde.

Radiofarmazeutika sind unter Beachtung der Strahlenschutznormen sowie der pharmazeutischen Qualitätsnormen zuzubereiten. Es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zur Asepsis zu treffen.

Strahlenschutzhinweis

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die „Verordnung über den Strahlenschutz“ (RS 814.501) gesetzlich geregelt. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich.

Beseitigung radioaktiver Abfälle:

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der obenerwähnten 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.

Zulassungsnummer

44521 (Swissmedic)

Packungen

Eine Originalpackung eines Teceos-Markierungsbestecks enthält 5 Durchstechfläschchen von 15 ml Volumen mit je 14,2 mg lyophilisierter Substanz unter Vakuum und 5 Selbstklebeetiketten zur Kennzeichnung des markierten Präparates. (Vignette A)

Zulassungsinhaberin

b.e.imaging AG, 6430 Schwyz

Herstellerin

CIS bio international, Member of Curium Group,
F-91192 GIF SUR YVETTE Cedex

Stand der Information

Juli 2023