



ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tektrotyd 16 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durchstechflasche 1 enthält 16 µg HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotid] TFA-Salz

Durchstechflasche 2 enthält 10 mg EDDA (Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Weißes oder nahezu weißes Lyophilisat

Zur Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat(^{99m}Tc)-Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für die diagnostische Anwendung bestimmt. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC bindet spezifisch an Somatostatinrezeptoren.

Die nach Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat(^{99m}Tc) Lösung erhaltene Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC ist bei Erwachsenen mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zur Lokalisierung primärer Tumore und deren Metastasen indiziert. Siehe Abschnitt 5.1.

Für die Anwendung an Kindern siehe Abschnitt 4.2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 370 - 740 MBq für die planare Szintigrafie und SPECT-Untersuchungen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 370 - 740 MBq als intravenöse Einzelinjektion. Die zu verabreichende Dosis ist abhängig von der Sensitivität der vorhandenen technischen Ausstattung zur Bildgebung.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis beträgt bei Erwachsenen 370 - 740 MBq als intravenöse Einzelinjektion. Für ältere Patienten ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist. Siehe Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist bei eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig. Siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC an Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung am Patienten muss das Arzneimittel radiomarkiert werden.

Anweisungen zur Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 12.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird intravenös als Einzelinjektion verabreicht.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bei jedem Patienten ist ein sorgfältiges Abwägen zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen.

Für eine praktische Handhabung kann die Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Siehe Abschnitt 6.2.

Bilddaufnahme

Die Bilddaufnahme soll 1-2 und 4 Stunden nach intravenöser Injektion erfolgen. Aufnahmen 1-2 Stunden nach der Injektion können für den Vergleich und die Bewertung von Aufnahmen 4 Stunden nach der Injektion hilfreich sein.

Die Untersuchung kann je nach klinischer Notwendigkeit mit einer Bildaufnahme 15 Minuten und 24 Stunden nach Injektion des Tracers ergänzt werden. Eine zusätzliche Aufnahme nach 24 Stunden kann die Spezifität bei unklarem Befund, vor allem im Abdomen erhöhen.

Es wird empfohlen, die Untersuchungen als Ganzkörperscan und SPECT (oder SPECT/CT) einzelner Körperregionen durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotid] TFA-Salz, EDDA (Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure) oder einen der sonstigen Bestandteile oder Natriumpertechnetat(^{99m}Tc)-Injektionslösung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die radiomarkierte Lösung ist für die Einmalanwendung bestimmt.

Individuelle Nutzen/Risikobeurteilung

Bei jedem Patienten ist ein sorgfältiges Abwägen zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Die zu verabreichende Aktivität darf in jedem Fall nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig. Siehe Abschnitt 5.2.

Anwendung bei Kindern

Information zur Anwendung bei Kindern, siehe Abschnitt 4.2.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten müssen vor Beginn der Untersuchung ausreichend hydratisiert sein und in den ersten Stunden nach der Untersuchung zu häufigem Wasserlassen angehalten werden, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.

Eine optimale Bildgebung der Bauchhöhle wird nach der Verabreichung einer flüssigen Diät zwei Tage vor der Untersuchung sowie nach Gabe von Abführmitteln am Tag vor der Untersuchung erhalten. Die Vorbereitung des Patienten kann vom anzuwendenden Untersuchungsprotokoll und der Lage der abzubildenden Läsionen abhängen.

Bei Patienten mit Octreotid-Therapie (mit Somatostatinrezeptoragonisten) wird empfohlen, die Therapie zur Vermeidung einer möglichen Blockade von Somatostatin-Rezeptoren vorübergehend zu unterbrechen. Diese Empfehlung beruht auf empirischen Grundlagen. Die absolute Notwendigkeit einer solchen Maßnahme ist nicht nachgewiesen. Bei manchen Patienten kann die Unterbrechung der Therapie nicht vertrauenswürdig werden und zu Rebound-Effekt führen. Dies ist insbesondere der Fall bei Insulinom-Patienten, wo die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie berücksichtigt werden muss und bei Patienten mit Karzinoid Syndrom (Vorschläge für die Unterbrechung, siehe Abschnitt 4.5).

Bilddauswertung

Eine positive Szintigrafie mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC zeigt eher das Vorhandensein einer erhöhten Dichte von Somatostatin-Rezeptoren auf bestimmten Geweben als eine bösartige Erkrankung an. Außerdem ist eine positive Diagnostik nicht spezifisch für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore. Positive szintigrafische Ergebnisse erfordern die Prüfung ob eine andere Krankheit, die durch hohe lokale Somatostatin-Rezeptor-Konzentrationen charakterisiert ist, vorliegen könnte. Eine Zunahme der Somatostatin-Rezeptor-Dichte kann auch unter folgenden pathologischen Bedingungen auftreten:

- Tumoren aus undifferenziertem aus der Neuralleiste stammendem Gewebe (Paragangliom, medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Neuro-

- blastom, Phaeochromozytom)
- Tumoren der Hypophyse
- endokrinen Tumoren der Lunge (kleinzelliges Karzinom)
- Meningeome
- Mamma-Karzinome
- lympho-proliferativen Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non-Hodgkin-Lymphome)

Desweiteren muss die Möglichkeit der Aufnahme in Bereichen erhöhter Lymphozyten-Konzentrationen (subakute Entzündungen) beachtet werden.

Wenn der Patient nicht richtig auf die Untersuchung vorbereitet wird, kann dies eine unspezifische Aufnahme im Darm hervorrufen und die Qualität der Bilder beeinflussen. Signifikante unspezifische Akkumulation im Verdauungstrakt könnten fehlinterpretiert werden und fälschlicherweise als pathologischer Befund beurteilt werden oder die Auswertung der Bilder beeinträchtigen.

Einschränkungen der Anwendung

Tumore, die keine Rezeptoren tragen, werden nicht dargestellt.

Bei manchen Patienten, die an GEP-NET leiden, reicht die Rezeptordichte nicht aus, um die Visualisierung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu ermöglichen. Dies muss bei Patienten mit Insulinom berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in der Überwachung des Therapieerfolges (Follow-up) und der Patientenauswahl für die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendungseinschränkungen für Staging und Restaging von GEP-NET siehe Abschnitt 5.1.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kindern und Schwangeren ist in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung des radiopharmazeutischen Arzneimittels zu vermeiden.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Umweltgefahren, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die für eine diagnostische Untersuchung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen sind, wird aufgrund von Erfahrungswerten das zeitweilige Absetzen einer therapeutischen Behandlung mit Somatostatin-Analoga (sowohl "kalte" als auch radioaktiv markierte) empfohlen, um eine potentielle Blockade von Somatostatin Rezeptoren zu vermeiden:

- kurzwirksame Analoga
 - mindestens drei Tage vor der geplanten Untersuchung
- langwirksame Analoga
 - Lanreotid – mindestens 3 Wochen
 - Octreotid – mindestens 5 Wochen vor der geplanten Untersuchung

Das Absetzen der Therapie mit Somatostatin-Analoga als vorbereitender Schritt für die Szintigrafie kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, im Allgemeinen eine Wiederkehr der Symptome die vor Beginn der Behandlung beobachtet wurden.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen ist begrenzt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es geplant ist einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen ob sie schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, muss als schwanger angesehen werden, solange nicht das Gegenteil bewiesen ist. Bei Zweifeln hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (bei Ausbleiben der Periode, unregelmäßiger Periode etc.) müssen der Patientin (wenn vorhanden) alternative Techniken, die keine Strahlenbelastung beinhalten, angeboten werden.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Aus diesem Grunde dürfen in der Schwangerschaft nur essentielle Untersuchungen durchgeführt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko für die Mutter und den Fötus bei Weitem überwiegt.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde.

Falls die Anwendung notwendig ist, ist das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen und die Muttermilch zu verwerfen.

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

Tektrotyd hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100, <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000, <1/100)
Selten	(≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten	(<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten: Vorübergehender Kopfschmerz und epigastrische Schmerzen können direkt nach der Injektion von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC auftreten.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Die effektive Dosis beträgt 3,7 mSv wenn die maximal empfohlene Aktivität von 740 MBq verabreicht wird. Solche Nebenwirkungen sind 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Kein Fall von Überdosierung wurde berichtet.

Überdosierung ist unwahrscheinlich wenn das Radiopharmakon als diagnostische Einmaldosis injiziert wird.

Im Falle einer Überdosierung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC ist die aufgenommene Dosis durch eine Erhöhung der Elimination des Radionuklids durch Verabreichung von Flüssigkeit und häufige Blasenentleerung zu reduzieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Diagnostische Radiopharmaka, Tumordetektion, Technetium (^{99m}Tc)-Verbindung;

ATC code: V09IA07

Wirkmechanismus

Technetium (^{99m}Tc)-markiertes EDDA/HYNIC-TOC bindet an Somatostatinrezeptoren der Subtypen 2 und 5 mit hoher Affinität und Subtyp 3 mit geringerer Affinität.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Bei den für diagnostische Zwecke verabreichten Konzentrationen sind keine pharmakodynamischen Wirkungen durch ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit

Es gibt keine Studien mit ausschließlich oder mehrheitlich GEP-NET Patienten, die direkte Vergleichsergebnisse zwischen ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC und (¹¹¹In)-Pentetreotid in der technischen Performance (Bildqualität und Tumor/Gewebe Aufnahme) und der diagnostischen Performance (Sensitivität und Spezifität) bei den gleichen Patienten und im gleichen klinischen Kontext zeigen.

In der Zielpopulation von Patienten mit GEP-NET wurde in drei publizierten Studien die diagnostische Performance von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC basierend auf kombinierten Referenzstandards (Histopathologie oder Operation oder Follow-up) bewertet. In der Studie von Gomez et al. 2010 mit 32 Patienten mit histologisch bewiesenen oder klinisch verdächtigen GEP-NET (22 Karzinome, 2 Insulinome, 2 Gastrinome und 6 nicht spezifische) war die Sensitivität und Spezifität 94% (16/17) und 100% (15/15) in der Detektion von primären Tumoren und 79% (11/14) sowie 100% (18/18) in der Detektion von Metastasen. Sepulveda et al. 2012 erhielt bei der szintigraphischen Untersuchung an 56 Patienten mit Verdacht auf neuroendokrine Tumoren, mehrheitlich GEP-NET, zur Detektion von primären Tumoren oder Metastasen eine Sensitivität und Spezifität 88,4% (78-97%) und 92,3% (64-100%). In der Studie von Gabriel et al. 2005 resultierte die Szintigraphie Untersuchung mit ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, durchgeführt an 88 Patienten mit nachgewiesenen GEP-NET, in einer Sensitivität von 77,5% (31/40) und einer Spezifität von 50% (1/2) für initiales Staging sowie 83,3% (25/30) und 100% (16/16) für Restaging.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC schnell aus dem Blut eliminiert. Schon nach 10 Minuten ist eine Anreicherung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in den wichtigsten Organen zu sehen wie Leber, Milz und Niere sowie in somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren.

Resorption

Maximalwerte für Tumor/Hintergrund Verhältnisse werden 4 Stunden nach Injektion erreicht. Krebsläsionen sind noch nach 24 Stunden sichtbar. Eine langsame Ausscheidung durch den Verdauungstrakt ist in späten Aufnahmen zu beobachten.

Elimination

Die Aktivität wird überwiegend renal ausgeschieden mit nur geringem Anteil an hepatischer Elimination. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird schnell aus dem Blut eliminiert. Die im Blut angereicherte Aktivität ist unabhängig von der Zeit nach Injektion unter 5 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien in Maus- und Rattenmodellen ergaben keine akute Toxizität bei Dosen von 40 µg/kg Körpergewicht.

Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC wurden nicht durchgeführt. Dieses Arzneimittel ist nicht für die regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt.

Mutagenitätsstudien mittels Ames-Test zeigten keine ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC induzierte Genmutation.

Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche 1:

Tricin (N-[Tris(hydroxymethyl)methyl]glycin)

Zinn(II)-chlorid-Dihydrat

Mannitol

Stickstoff (als Schutzgas)

Durchstechflasche 2:

Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat

Natriumhydroxid

Stickstoff (als Schutzgas)

6.2 Inkompatibilitäten

Nach der Radiomarkierung ist eine Verdünnung mit bis zu 5 ml physiologischer Kochsalzlösung möglich.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr

Nach Radiomarkierung: 4 Stunden unter 25 °C

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei 2°C – 8°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Aufbewahrung nach Radiomarkierung siehe Abschnitt 6.3.

Das radioaktiv markierte Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen für radioaktive Materialien zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit 10 ml Nennvolumen aus Glas (Typ I Ph. Eur.) mit einem synthetischen Gummistopfen und einer Aluminiumbürdelkappe (flip off) verschlossen.

Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2 enthalten Komponenten für die radiopharmazeutische Herstellung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

Jede Durchstechflasche enthält ein weißes oder nahezu weißes Lyophilisat für die Herstellung einer Injektionslösung.

Durchstechflasche 1:

Wirkstoff: HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotid] TFA-Salz, sonstige Bestandteile: Zinn(II)-chlorid-Dihydrat, Tricin (N-[Tris(hydroxymethyl)methyl]glycin), Mannitol, Stickstoff

Durchstechflasche 2:

Wirkstoff: EDDA (Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure), sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumhydroxid, Stickstoff

Packungsgröße: 2 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tektrotyd wird als Kit, bestehend aus 2 Durchstechflaschen, die nicht einzeln verwendet werden können, geliefert.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Allgemeine Hinweise

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen und darf nicht direkt am Patienten angewendet werden, ohne dass vorher die Zubereitung erfolgt.

Nach der Radiomarkierung von Tektrotyd gelten die für radioaktive Arzneimittel üblichen Vorsichtsmaßnahmen:

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen entgegengenommen, gehandhabt und verabreicht werden. Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Vorschriften und/oder entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Präparationen dürfen vom Anwender nur unter Berücksichtigung der Anforderungen an die radiologische Sicherheit und die pharmazeutische Qualität zubereitet werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen müssen getroffen werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen und darf nicht direkt am Patienten angewendet werden, ohne dass vorher die Zubereitung erfolgt.

Anweisungen zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn die Integrität einer der Durchstechflaschen zu irgendeinem Zeitpunkt zweifelhaft ist, darf sie nicht verwendet werden.

Die Herstellung und Verabreichung des Arzneimittels muss in der Art erfolgen, dass das Risiko der Kontamination des Arzneimittels sowie die Strahlungsbelastung des Anwenders minimiert werden. Eine geeignete Abschirmung ist zu verwenden.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von mit Natrium(^{99m}Tc)perchnetat-Injektionslösung Ph. Eur. ist eine geeignete Abschirmung der fertigen Zubereitung zu gewährleisten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln birgt Risiken für andere Personen aufgrund der äußeren Strahlenexposition oder aufgrund von

Kontaminationen durch Urinspritzer, Erbrochenes usw. des Patienten. Entsprechend den nationalen Vorschriften sind geeignete Strahlenschutzvorkehrungen zu treffen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Deutschland
Tel: +49 351 - 26 310 210
Fax: +49 351 - 26 310 313
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 436939

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

11. DOSIMETRIE

Technetium(^{99m}Tc) wird mittels eines [⁹⁹Mo]Molybdän/^{99m}Tc-Technetium-Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10⁵ Jahren als quasi stabil zu betrachten ist.

Für die auf patientenspezifischen 3D-Aufnahmen basierten Angaben zur Dosimetrie von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC bei NET wurde die OLINDA/EXAM Software verwendet. Dies erfolgte unter Einbeziehung der über die Zeit integrierten Aktivitätskoeffizienten, abgeleitet von hybriden planaren/SPECT-Daten aus der Studie von Grimes et al. 2011. Die folgenden Angaben zu absorbierter und effektiver Dosis bei Kindern und Erwachsenen sind auf Basis der EANM paediatric dosage card Cluster B berechnet. Durchschnittlich absorbierte Organdosen und die effektive Dosis von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Organ	Absorbierte Dosis (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024
Gehirn	0,0020	0,0024	0,0040	0,0064	0,011
Brust	0,0019	0,0024	0,0035	0,0056	0,010
Gallenblasenwand	0,0056	0,0070	0,011	0,016	0,022
Darmwand, unterer Dickdarm	0,0034	0,0043	0,0068	0,010	0,018
Dünndarm	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Bauchwand	0,0044	0,0055	0,0086	0,012	0,020
Darmwand, oberer Dickdarm	0,0037	0,0048	0,0073	0,012	0,019
Herzwand	0,0035	0,0044	0,0065	0,0095	0,017
Nieren	0,020	0,024	0,033	0,048	0,082
Leber	0,010	0,013	0,019	0,027	0,048
Lunge	0,0031	0,0040	0,0058	0,0087	0,0155
Muskel	0,0027	0,0033	0,0049	0,0074	0,014
Eierstöcke	0,0036	0,0045	0,0067	0,010	0,018
Pankreas	0,0063	0,0078	0,011	0,017	0,028
Rotes Knochenmark	0,0027	0,0033	0,0050	0,0074	0,015
Osteogene Zellen	0,0070	0,0088	0,013	0,019	0,038
Haut	0,0017	0,0020	0,0032	0,0051	0,0095
Milz	0,037	0,052	0,079	0,120	0,213
Hoden	0,0024	0,0030	0,0046	0,0072	0,013
Thymus	0,0025	0,0032	0,0047	0,0073	0,013
Schilddrüse	0,0071	0,011	0,017	0,035	0,065

Harnblasenwand	0,012	0,015	0,022	0,032	0,059
Uterus	0,0041	0,0050	0,0078	0,012	0,020
Ganzkörper	0,0031	0,0039	0,0059	0,0091	0,016

Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0050	0,0066	0,0099	0,015	0,027
---------------------------	--------	--------	--------	-------	-------

Nach Verabreichung der maximal empfohlenen Dosis von 740 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Patienten mit 70 kg Körpergewichte 3,7 mSv. Für eine verabreichte Aktivität von 740 MBq ist eine typische Strahlendosis für kritische Organe wie die Niere 14,8 mGy.

Literatur: Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr³-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die Zubereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung radioaktiver Materialien müssen befolgt werden.

Die Durchstechflaschen dürfen erst nach Desinfektion der Stopfen verwendet werden. Die Lösung wird durch den Stopfen mit einer Einwegspritze unter Verwendung einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Nadel oder mittels eines zugelassenen automatisierten Systems entnommen.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung des Arzneimittels die Integrität der Durchstechflaschen zweifelhaft ist, dürfen sie nicht verwendet werden.

Arbeitsanleitung

Der Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen:

Durchstechflasche 1 mit dem Wirkstoff HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotid] TFA-Salz

Durchstechflasche 2 mit dem Wirkstoff EDDA (Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure)

Die Zubereitung der ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC Injektionslösung aus dem Tektrotyd Kit muss aseptisch entsprechend der folgenden Anleitung erfolgen:

- Desinfektion des Stopfens mit einem geeigneten alkoholgetränkten Desinfektionstuch und anschließend lufttrocknen lassen.
- Zugabe von 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu Durchstechflasche 2 unter Verwendung einer sterilen Spritze. Vorsichtig schütteln für 15 Sekunden bis der Inhalt vollständig gelöst ist (auch über Kopf schütteln).
- 0,5 ml der Koliganden-/Pufferlösung aus Durchstechflasche 2 werden mit einer sterilen Spritze in Durchstechflasche 1 überführt. Mit der gleichen Spritze wird der Überdruck in der Durchstechflasche durch Entnahme des gleichen Volumens Schutzgas ausgeglichen. Vorsichtig schütteln für 30 Sekunden bis der Inhalt vollständig gelöst ist (auch über Kopf schütteln).
- Durchstechflasche 1 in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.
- 1 ml Natrium(^{99m}Tc)perchnetat-Lösung (max. 1.600 MBq) mittels einer abgeschirmten sterilen Spritze in Durchstechflasche 1 geben und den Überdruck durch Entnahme des gleichen Volumens ausgleichen.
Durchstechflasche 1 in kochendem Wasser oder einem Heizblock für 10 min auf 100 °C erhitzen.
- Durchstechflasche 1 auf Raumtemperatur abkühlen lassen (30 min). Nicht beschleunigen, z. B. durch kaltes Wasser.
- Wenn erforderlich, das radioaktive Arzneimittel mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf max. 5 ml verdünnen.
- Die markierte Durchstechflasche (Durchstechflasche 1) unter 25 °C aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden nach der Zubereitung verwenden.
- Die radiochemische Reinheit ist vor der Anwendung am Patienten mit einer der unten angegebenen Methoden zu prüfen.

Hinweis: Das radioaktive Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die radiochemische Reinheit kleiner als 90 % ist.

10. Nicht verbrauchtes Material und der Behälter sind auf sachgemäße Art und Weise zu entsorgen.

Vorsicht

Die Radiomarkierung von Tektrotyd hängt davon ab, dass Zinn(II)-Chlorid-Dihydrat im reduzierten Zustand gehalten wird. Der Inhalt des Kits zur Zubereitung des Radiopharmakons [^{99m}Tc]-EDDA/HYNIC-TOC ist steril. Die Durchstechflaschen enthalten keine bakteriostatischen Agenzien.

Qualitätskontrolle

Die Bestimmung der radiochemischen Reinheit wird mittels einer der folgenden beschriebenen chromatografischen Verfahren, A oder B, durchgeführt.

Verfahren A: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

- Zwei ITLC-SG-Streifen (2 cm x 10 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
- Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
- Lösungsmittel:
- Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A, [^{99m}Tc]Perchnetat
- Mischung von Acetonitril und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 (ACNW) für Verunreinigung B, [^{99m}Tc]Technetium in kolloidaler Form: Die Mischung jeden Tag frisch zubereiten.
- 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
- Geeigneter Detektor

Methode:

- Die Chromatographiekammern mit den vorbereiteten Lösungen von MEK bzw. ACNW bis zu einer Höhe von nicht mehr als 0,5 cm füllen. Die Kammern abdecken und die Sättigung mit den Lösemitteldämpfern abwarten.
- Die zwei ITLC-SG-Streifen mit einem Bleistift 1 cm vom unteren Rand (Stelle, an der 1 Tropfen der zu analysierenden Zubereitung aufgetragen wird) und in einem Abstand von 0,5 cm von der oberen Marke (bis zu der sich die Lösemittelfront bewegen wird) markieren.
- Einen Tropfen (ca. 5 µl) einer Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit einer Nadel für subkutane Injektionen in der Mitte der Linie 1 cm über dem unteren Rand auftragen und die Flecken nicht trocknen lassen. VORSICHT: Die Oberfläche des Streifens nicht mit der Nadel berühren.
- Die Chromatographiekammern hinter der Bleiabschirmung platzieren.
- Einen ITLC SG-Streifen in der Kammer mit MEK und einen weiteren ITLC SG-Streifen in ACNW-Lösung stellen. Die Streifen aufrecht stellen, um sicherzustellen, dass der Auftragspunkt von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC oberhalb der Lösemitteloberfläche ist. Das obere Ende des Streifens wird an die Kammerwand gelehnt.
- VORSICHT: Die Laufstrecke der Streifen darf die Wände der Kammer nicht berühren. Die Kammern abdecken.
- Warten, bis sich die Lösemittelfront zur markierten Linie bewegt, die die Laufstrecke bis 0,5 cm vom oberen Rand des Streifens festlegt.
- Streifen aus den Kammern entnehmen und hinter der Bleiabschirmung trocknen lassen.
- Streifen wie unten beschrieben teilen:
ITLC SG MEK:
in der Mitte zwischen der Lösemittelfront und der Linie, die den Auftragspunkt des Tropfen der Zubereitung markiert (R_f = 0,5 – 1)
ITLC SG ACNW:
3,5 cm vom unteren Rand des Streifens entfernt (R_f = 0 – 0,3).
- Die Radioaktivität der einzelnen Teile des Streifens messen und die Aktivität der Teilstücke wie folgt berechnen.

TLC mit MEK:
R_f = 0,5 bis 1,0

TLC mit ACNW:
R_f = 0 bis 0,3

11. Anschließend die prozentuale Aktivität von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit der folgenden Formel berechnen:

$$100 \% - (A + B).$$

Limit: mindestens 90 % der gesamten Aktivität.

Verfahren B: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

- Zwei ITLC-SA-Streifen (1 cm x 8 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
- Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
- Lösungsmittel:
- Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A, [^{99m}Tc]Perchnetat
- Wasser/Acetonitril/Eisessig 1:1:2 (WAE) für Verunreinigung B, [^{99m}Tc]Technetium in kolloidaler Form
- 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
- Geeigneter Detektor

Methode

- Die Chromatographiekammern mit den vorbereiteten Lösungen von MEK bzw. WAE bis zu einer Höhe von nicht mehr als 0,5 cm füllen. Die Kammern abdecken und die Sättigung mit den Lösemitteldämpfern abwarten.
- Die zwei ITLC SA-Streifen mit einem Bleistift 1 cm vom unteren Rand (Stelle, an der 1 Tropfen der zu analysierenden Zubereitung aufgetragen wird) und in einem Abstand 2 cm von der oberen Marke (wohin sich die Lösemittelfront bewegen wird) markieren. Position der Schnitte auch markieren.
- Einen Tropfen (ca. 1-2 µl) einer Lösung von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit einer Nadel für subkutane Injektionen in der Mitte der Start-Linie über dem unteren Rand auftragen. VORSICHT: Die Oberfläche des Streifens nicht mit der Nadel berühren.
- Die Chromatographiekammern hinter der Bleiabschirmung platzieren.
- Einen ITLC-SA-Streifen in der Kammer mit MEK und einen weiteren ITLC-SA-Streifen in WAE-Lösung stellen. Die Streifen aufrecht stellen, um sicherzustellen, dass der Auftragspunkt von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC oberhalb der Lösemitteloberfläche ist.
- VORSICHT: Die Lauffläche der Streifen darf die Wände der Kammer nicht berühren. Die Kammern abdecken.
- Warten, bis sich die Lösemittelfront bis zur markierten Linie bewegt hat.
- Streifen aus den Kammern entnehmen und hinter der Bleiabschirmung trocknen lassen.
- ITLC-SA-Streifen scannen oder zerschneiden, im Falle des Dünnschichtchromatogramms mit MEK 1 cm unter der Lösungsmittelfont-Linie und beim Dünnschichtchromatogramm mit WAE 0,5 cm über dem Start.
Aktivität der einzelnen Stücke messen. Aktivität der Teilstücke im Verhältnis zur Gesamtaktivität berechnen. Prozentualen Gehalt der Verunreinigungen berechnen.
TLC mit MEK:
R_f>0,8
TLC mit WAE:
R_f< 0,2
- Die prozentuale Radioaktivität von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit der folgenden Formel berechnen:
100 % – (A + B).
Grenze: mindestens 90 % der gesamten Aktivität

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.