



ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tetrofosmin ROTOP 0,23 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Kit enthält zwei unterschiedliche Durchstechflaschen: Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2

Durchstechflasche 1 enthält 0,23 mg Tetrofosmin als Tetrofosmin-(bis)tetrafluoroborat.

Durchstechflasche 2 enthält 2,5 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,2 M).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

3 DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

Durchstechflasche 1: weißes bis nahezu weißes Pulver

Durchstechflasche 2: klare, farblose Lösung

Zur Radiomarkierung mit Natrium^[99mTc]pertechnetat-Lösung

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Es wird bei Erwachsenen angewendet.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Die nach Radiomarkierung mit Natrium^[99mTc]pertechnetat-Lösung erhaltene Injektionslösung Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin wird angewendet zur:

Darstellung des Myokards

Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin ist ein myokardialer Perfusionstracer, indiziert als Hilfsmittel zur Diagnose und Lokalisation einer koronaren Minderdurchblutung und/oder eines Myokardinfarktes.

Bei Patienten, bei denen eine Perfusionsszintigraphie des Myokards durchgeführt wird, kann die EKG-herzphasengetriggerte SPECT („gated SPECT“) für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Wandbewegung) herangezogen werden.

Darstellung eines Mammakarzinoms

Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin dient als zusätzliches Diagnostikum nach erfolgter Erstuntersuchung (z.B. Palpation, Mammographie oder andere bildgebende Verfahren und/oder Zytologie) zur Beurteilung der Malignität verdächtiger Läsionen der weiblichen Brust, wenn alle obenstehenden, empfohlenen Untersuchungen zu keinem eindeutigen Befund geführt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

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), muss begründet sein.

Für einen Erwachsenen mit durchschnittlichem Gewicht (70 kg) werden folgende Aktivitätsbereiche zur intravenösen Anwendung empfohlen:

Darstellung des Myokards

Zur Diagnose und Lokalisation der koronaren Minderdurchblutung (in planarer oder SPECT-Aufnahmetechnik) und der Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels EKG-getriggierter SPECT-Aufnahmen erfordert das übliche Verfahren zwei intravenöse Injektionen von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin, einmal zum Zeitpunkt maximaler Belastung und einmal in Ruhe. Die Untersuchungen können entweder in der Reihenfolge Ruhe / Belastung oder umgekehrt durchgeführt werden.

Wenn Ruhe- und Belastungsinjektionen an ein und demselben Tag verabreicht werden, muss die Aktivität für die zweite Injektion so gewählt werden, dass die daraus entstehende Impulsrate über dem Myokard mindestens dreimal so hoch ist wie die Impulse aufgrund der Restaktivität aus der ersten Untersuchung. Die empfohlene Aktivität für die erste Untersuchung beträgt 250 – 400 MBq. Für die zweite Injektion, die mindestens 1 Stunde später erfolgen soll, wird eine Dosierung von 600 - 800 MBq empfohlen. Bei Anwendung der EKG-getriggerten SPECT-Technik wird empfohlen, eine Dosierung am oberen Ende der jeweils empfohlenen Spanne zu wählen.

Für Ruhe- und Belastungsinjektionen, die an verschiedenen Tagen verabreicht werden, beträgt der empfohlene Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin-Aktivitätsbereich für jede Injektion 400 – 600 MBq. Bei Untersuchungen an

schwergewichtigen Patienten (z. B. bei Fettleibigkeit oder Patientinnen mit großen Brüsten) und bei der Anwendung der EKG-getriggerten SPECT-Technik wird empfohlen, eine Dosierung am oberen Ende dieser Spanne zu verwenden.

Die Gesamtaktivität zur Darstellung des Herzens unter Belastung und in Ruhe, an einem oder an verschiedenen Tagen, darf 1200 MBq nicht überschreiten.

Als Hilfsmittel zur Diagnose und Lokalisation des Myokardinfarktes ist im Normalfall die einmalige intravenöse Injektion von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin (250 – 400 MBq) in Ruhe ausreichend.

Darstellung der Brust

Für die Diagnose und Lokalisation bei Verdacht auf Läsionen im Bereich der Brust wird die einmalige intravenöse Injektion von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in einer Dosierung zwischen 500 – 750 MBq empfohlen. Die Injektion soll vorzugsweise in eine Fußvene oder in eine andere Injektionsstelle – außer in den Arm auf der Seite der vermuteten Brustläsion – erfolgen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Generell muss bei Patienten mit verminderter Leberfunktion die zu verabreichende Aktivitätsmenge sorgfältig gewählt werden, normalerweise beginnend am unteren Ende des jeweiligen Dosierungsbereichs.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen muss mit Vorsicht erfolgen und unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe erfolgen. Die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichenden Aktivitätsmengen können gemäß den Empfehlungen der pädiatrischen Dosierungskarte der European Association of Nuclear Medicine (EANM) berechnet werden; die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichende Aktivität kann durch Multiplikation einer Baseline-Aktivität (für Berechnungszwecke) mit einem vom Körpergewicht abhängigen Faktor, der in der Tabelle unten aufgeführt ist, berechnet werden.

A [MBq] Verabreicht = Baseline-Aktivität × Faktor

Die Baseline-Aktivität bei Anwendung in der Krebsdiagnostik beträgt 63 MBq. Für Herzaufnahmen im Zwei-Tages-Protokoll liegt die minimale bzw. maximale Baseline-Aktivität bei 42 bzw. 63 MBq, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Beim Ein-Tages-Protokoll beträgt die Baseline-Aktivität 28 MBq in Ruhe und 84 MBq unter Belastung. Die Mindestaktivität für jede bildgebende Untersuchung beträgt 80 MBq.

Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor
3	1	32	7,29
4	1,14	34	7,72
6	1,71	36	8,00
8	2,14	38	8,43
10	2,71	40	8,86
12	3,14	42	9,14
14	3,57	44	9,57
16	4,00	46	10,00
18	4,43	48	10,29
20	4,86	50	10,71
22	5,29	52-54	11,29
24	5,71	56-58	12,00
26	6,14	60-62	12,71
28	6,43	64-66	13,43
30	6,86	68	14,00

Bildaufnahme

Darstellung des Myokards

Mit planarer oder vorzugsweise SPECT-Darstellung darf frühestens 15 Minuten nach der Injektion begonnen werden.

Es liegen keine Hinweise über signifikante Veränderungen der Konzentration oder eine Umverteilung des Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin im Myokard vor; deshalb können die szintigraphischen Aufnahmen mindestens bis vier Stunden nach der Injektion erstellt werden.

Planare Darstellungen müssen in den Standard-Sichten angefertigt werden (von vorn, LAO 40° - 45°, LAO 65° - 70° und/oder links-seitlich).

Darstellung der Brust

Der optimale Zeitpunkt für den Start der Bildaufnahme im Bereich der Brust liegt zwischen 5 und 10 Minuten nach Injektion. Die Patientin soll hierfür in Bauchlage, mit frei beweglicher Brust positioniert werden. Eine spezielle Lagerungshilfe für die nuklearmedizinische Bildgebung im Bereich der Brust wird empfohlen. Eine seitliche Aufnahme der Brust mit Verdacht auf Läsionen muss mit einer Kameraeinstellung so brustnah wie möglich erfolgen.

Die Patientin muss danach so positioniert werden, dass eine entsprechende seitliche Aufnahme der kontralateralen, frei beweglichen Brust erfolgen kann. Eine Aufnahme von vorne kann dann in Rückenlage mit hinter dem Kopf verschränkten Armen erfolgen.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen eine der Komponenten des radiomarkierten Arzneimittels.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen

Die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen muss immer in Betracht gezogen werden. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischer Reaktionen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und, sofern notwendig, eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen entsprechende Arzneimittel und Ausstattung (wie z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) unmittelbar verfügbar sein.

Individuelle Nutzen/Risiko-Bewertung

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muss in jedem Fall so gering wie möglich gehalten, und nicht höher bemessen werden als für die Diagnose unbedingt erforderlich.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Information zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, 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 zur häufigen Entleerung der Blase aufgefordert werden, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.

Darstellung des Myokards

Der Patient muss aufgefordert werden über Nacht zu fasten oder vor der Untersuchung nur ein leichtes Frühstück zu sich genommen zu haben.

Darstellung der Brust

Es ist nicht notwendig, dass der Patient vor der Injektion nüchtern ist.

Auswertung der mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin erzeugten Bilder

Mit der Szintimammographie werden u. U. nicht alle Brustläsionen mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm entdeckt, da die Sensitivität von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin für die Erkennung dieser Läsionen, verglichen mit der histologischen Diagnostik, 36% beträgt. Daher schließt ein negativer Befund eine Brustkrebserkrankung nicht aus, insbesondere nicht bei der-artig kleinen Läsionen.

Die Identifizierbarkeit axillärer Läsionen ist nicht erwiesen. Folglich ist die Szintimammographie für die Einteilung von Brustkrebs in Tumorstadien (Staging) nicht geeignet.

Besondere Warnhinweise

Bei der Myokardszintigrafie unter Belastung sind die allgemeinen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen der Ergometrie und des pharmakologischen Stresstests zu berücksichtigen.

Tetrofosmin ROTOP enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu “natriumfrei”.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Tetrofosmin ROTOP und anderen Arzneimitteln wurden nicht untersucht.

In klinischen Prüfungen wurden jedoch bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin unter Medikation mit anderen Arzneimitteln standen, keine Wechselwirkungen festgestellt. Arzneimittel, die die Herzfunktion und/oder die Durchblutung des Myokards beeinflussen, z. B. Betablocker, Calcium-Antagonisten oder Nitrate, können in der Diagnose der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Bei der Bewertung der Ergebnisse bildgebender diagnostischer Verfahren muss deshalb immer die Medikation des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung berücksichtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Sofern eine Menstruation ausgeblieben ist, ist von einer Schwangerschaft auszugehen, bis das Gegenteil bewiesen ist. Im Zweifelsfall bezüglich einer potentiellen Schwangerschaft (im Falle einer ausgeblieben oder sehr unregelmäßigen Menstruation, etc.) müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne ionisierende Strahlung (falls vorhanden) angeboten werden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Tetrofosmin ROTOP bei schwangeren Frauen ist kont-raindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Untersuchungen zu reproduktionstoxikologischen Eigenschaften in Tieren wurden mit diesem Präparat nicht durchgeführt. Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fetus. Die Applikation von 250 MBq Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin bei maximaler körperlicher Belastung, gefolgt von einer Radioaktivitätsdosis von 750 MBq in Ruhe, bewirkt eine absorbierte Strahlendosis des Uterus von 8,1 mGy. Eine Strahlendosis größer 0,5 mGy (entsprechend der jährlichen Exposition durch natürliche Strahlung) wird als potentielles Risiko für den Fetus angesehen.

Stillzeit

Vor Anwendung radioaktiver Arzneimittel bei einer stillenden Mutter ist zu prüfen, ob die Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und welches radioaktive Arzneimittel im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch am besten geeignet ist.

Es ist nicht bekannt, ob Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in die Milch übergeht. Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für mindestens 12 Stunden unterbrochen und die Muttermilch verworfen werden.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Technetium^[99mTc]Tetrofosmin sind bekannt:

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Sehr selten (weniger als 1 von 10.000)</i>
Erkrankungen des Immunsystems	Gesichtsödem, Überempfindlichkeitsreaktion, allergische und anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, metallischer Geschmack, Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns
Gefäßerkrankungen	Hautrötung, Blutdruckabfall
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, leichtes Brennen im Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Jucken, urtikarielles oder erythematöses Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl
Untersuchungen	Anstieg der weißen Blutkörperchen

Einige Reaktionen traten erst mehrere Stunden nach der Injektion von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin auf. In Einzelfällen wurde von schweren Reaktionen berichtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (weniger als 1 von 100.000) und in einem Fall über eine schwere allergische Reaktion.

Da die verabreichte Wirkstoffmenge sehr gering ist, liegen die Risiken der Anwendung im Wesentlichen bei der Strahlenexposition. Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entwicklung von Krebserkrankungen und einem Potential für die Entwicklung von Erbgutveränderungen in Verbindung gebracht.

Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 1200 MBq bei 7,3 mSv liegt, sind diese Nebenwirkungen 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 über das 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

Im Falle einer Überdosierung mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin muss die aufgenommene Dosis soweit wie möglich reduziert werden. Dies kann durch eine Erhöhung der Elimination des Radionuklids durch häufige Blasen- und Darmentleerung erfolgen. Es kann hilfreich sein, die verabreichte effektive Strahlendosis zu schätzen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum, kardiovaskuläres System, Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin, ATC Code: V09GA02.

Nach intravenöser Injektion von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in der empfohlenen Dosierung sind keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten. Tierstudien haben gezeigt, dass sich die Aufnahme des Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in das Myokard linear zum koronaren Blutfluss verhält. Dies bestätigt die Eignung des Komplexes als Tracer zur Darstellung der myokardialen Perfusion.

Klinische Erfahrung zufolge eignet sich die EKG-getriggerte Myokardperfusionsszintigraphie für die Verlaufskontrolle linksventrikulärer Funktionsveränderungen (bzw. -stabilität). Die Zuverlässigkeit dieser fortlaufenden Beobachtungen wird ähnlich eingeschätzt wie die anderer gebräuchlicher Messtechniken (z. B. EKG-getriggerte Blutpool-Szintigraphie).

Über die Aufnahme des Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in die Tumorzellen der Brust liegen limitierte Daten am Tier vor.

Klinische Daten

Der klinische Nutzen von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin wurde in mehreren Studien untersucht.

Myokard-Perfusions-Szintigraphie:

In einer multizentrischen Studie unterzogen sich 252 Patienten mit Verdacht auf Koronare Herzkrankheit (KHK) einer Ruhe- sowie Stressaufnahme nach Injektion zweier separater Dosen Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin an einem Tag im Abstand von 4 Stunden. Bildaufnahmen erfolgten in planarer Technik. Im Vergleich zur Koronarangiographie als Standardreferenz zeigte Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin eine Sensitivität von 77%, eine Spezifität von 58%, einen positiven prädiktiven Wert von 89% und einen negativen prädiktiven Wert von 37%.

Szintimammographie:

In einer prospektiven Studie an 137 Patienten mit suspekter Läsion in der Erstuntersuchung (Mammographie und/oder hochauflösender Ultraschall) zeigte die Szintimammographie mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in planarer Aufnahmetechnik eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 80%, einen positiven prädiktiven Wert von 71% und einen negativen prädiktiven Wert von 93% bzw. für die SPECT-Darstellung eine Sensitivität von 93 %, eine Spezifität von 76%, einen positiven prädiktiven Wert von 68 % und einen negativen prädiktiven Wert von 95%.

Kinder und Jugendliche

Es liegen wenige Berichte über die Verwendung von Tc-99m bei Kindern vor, hauptsächlich bei angeborenen Herzfehlern und beim Kawasaki-Syndrom. Pryo et al. zeigte eine Fallstudie eines 14-jährigen Jungen, bei dem eine stressbedingte Myokardbrücke mittels Koronarangiographie nachgewiesen wurde. Diese wurde mittels Myokard-Perfusions-Szintigraphien unter Verwendung von 430 MBq Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in Ruhe und unter Belastung bestätigt. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Myokardbrücke eine seltene und wichtige Differentialdiagnose bei anginaähnlichen Schmerzen bei Kindern ohne hypertrophe Kardiomyopathie ist. Ekman-Joelsson et al. berichteten über mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin durchgeführte Myokard-Perfusions-Szintigraphien, die 4 bis 15 Jahre nach Operation von 12 Patienten mit Pulmonalatriesien durchgeführt worden waren und Perfusionsdefekte bei 9 von 12 Kindern zeigten. Mostafa et al. bestätigten, dass Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin eine akurate und nicht-invasive diagnostische Methode zur Detektion von Myokard-Perfusionsstörungen in Patienten mit Kawasaki-Syndrom und beim koronaren Bypass prä- und postoperativ ist. Kashyap et al. bewerteten die Anwendbarkeit und Ergebnisse der Myokard-Perfusions-Szintigraphie unter Belastung mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin oder Thallium-201 in 84 Kindern mit Kawasaki-Syndrom. Die Autoren zeigten reversible Perfusionsstörungen in 12 Patienten und schlussfolgerten, dass reversible Perfusionsstörungen in asymptomatischen Patienten mit Kawasaki-Syndrom nachgewiesen werden können. Lim et al. untersuchten Sicherheit und Nutzen von Myokard-Perfusions-Szintigraphie unter Belastung mit Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in 11 zuvor an Kawasaki-Syndrom erkrankten Kindern. Es wurden keine Nebenwirkungen in Bezug auf die Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin-Injektion beobachtet. 10 der 11 Patienten zeigten normale Testergebnisse. Ein Patient mit auffälligem Scan zeigte einen minimalen (2%) fixierten Defekt in der linken Ventrikelwand. Die Autoren schlussfolgern, dass Belastung am Fahrradergometer eine sichere und nützliche Methode zur Bestimmung der Myokardperfusion bei Kindern mit Kawasaki-Syndrom in der Anamnese ist und einen geeigneten Zusatz zu konventionellen Methoden zur Bestimmung des Herzrisikos in diesen Patienten darstellt. Fu et al. zeigten eine geringe Übereinstimmung von 2D-Echo und Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in 28 Kindern und zwischen Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin SPECT unter pharmakologisch induzierter Belastung mittels Dipyridamol und Koronarangiographie in 29 Kindern mit Kawasaki-Syndrom. Zusammenfassend wird Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin in ausgewählten Indikationen in Kindern verwendet und liefert zusätzliche, komplementäre In-

formationen in Bezug auf andere diagnostische Methoden. Der mögliche Nutzen der Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin-Bildgebung bei Kindern muss sorgfältig gegen das potenzielle Risiko einer Strahlenexposition abgewogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufnahme in die Organe

Die Aufnahme in das Myokard erfolgt schnell, die maximale Aufnahme beträgt 1,2% der injizierten Dosis. Die Retention im Myokard erlaubt die planare oder SPECT-Darstellung des Herzmuskels über einen Zeitraum von 15 Minuten bis zu 4 Stunden nach Injektion.

Elimination

Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin wird schnell aus dem Blut eliminiert; 10 Minuten nach Injektion sind weniger als 5% der injizierten Dosis im Vollblut nachweisbar. Die Background-Gewebeclearance aus Lunge und Leber erfolgt schnell. Nach körperlicher Belastung ist die Radioaktivität in diesen Organen geringer, in der Skelettmuskulatur dagegen erhöht. Ca. 66% der injizierten Radioaktivität werden innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion ausgeschieden, davon 40% auf renalem Wege und 26% über die Faeces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Dosen von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin, die etwa dem 1050-fachen der maximalen Humandosis bei einmaliger Verabreichung entsprachen, wurden weder Todesfälle noch nennenswerte Zeichen von Toxizität beobachtet. In Studien, in denen das Präparat wiederholt verabreicht wurde, zeigten sich bei Kaninchen toxische Symptome, allerdings nur bei kumulativen Dosen, die über das 10.000-fache der maximalen Humandosis bei einmaliger Verabreichung hinausgingen. Bei Ratten wurden bei diesen Dosen keine signifikanten toxischen Veränderungen beobachtet. Untersuchungen zu reproduktionstoxikologischen Eigenschaften wurden nicht durchgeführt. In Mutagenitätsprüfungen zeigte Tetrofosmin sowohl in vitro als auch in vivo keine Mutagenität. Studien zur Bewertung der Kanzerogenität von Tetrofosmin wurden nicht durchgeführt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche 1:

Zinn(II)-chlorid Dihydrat
Dinatriumsulfosalicylat Trihydrat
Natrium-D-gluconat
Mannitol

Durchstechflasche 2:

Natriumhydrogencarbonat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in der Originalpackung 12 Monate haltbar. Nach Radiomarkierung: 12 Stunden bei Lagerung unter 25 °C Die radiochemische Stabilität nach Radiomarkierung wurde für einen Arbeitstag nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt nach Radiomarkierung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Radiomarkierung und des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nach Radiomarkierung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen der radiomarkierten Injektionslösung, siehe Abschnitt 6.3.

Die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials sind einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Tetrofosmin ROTOP wird als Kit bestehend aus 2 Durchstechflaschen geliefert. Diese dürfen nicht einzeln verwendet werden.

Packungsgröße:
2 Kits (Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2)
5 Kits (Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte und radiomarkierte Injektionslösung ist klar und farblos.

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Ihr Empfang, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen der örtlich zu-ständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen. Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor io-nisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Die Entnahme muss unter aseptischen Be-dingungen erfolgen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur zur Zubereitung von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin-Injektionslösung bestimmt und darf am Patienten ohne vorherige Präparation nicht direkt angewendet werden.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor Anwendung am Pa-tienten siehe Abschnitt 12.

Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Herstellung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf dieses nicht verwendet werden.

Die Anwendung muss so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel sowie einer Strahlenbelastung der Anwender auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits vor der Rekonstitution und Radiomarkierung ist nicht radioaktiv. Dennoch muss nach Radiomarkierung durch eine Natrium-^[99mTc]pertechnetat-Lösung eine adäquate Abschirmung der fertigen Prä-paration gewährleistet sein.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für an-dere Personen aufgrund externer Strahlung oder durch Kontaminationen durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind Strahlenschut-maßnahmen gemäß der nationalen Strahlenschutzverordnung 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: 0 351 - 26 31 02 10
Fax: 0 351 - 26 31 03 13
E-Mail: service@rotop-pharmaka.de

8 ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 438283

9 DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.04.2018

10 STAND DER INFORMATION

02.2018

11. DOSIMETRIE

^[99mTc]Technetium wird mittels eines ^[99Mo]Molybdän/^[99mTc]Technetium-Ra-dionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gamma-strahlung mit einer Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden (^{99Tc})Technetium, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10⁵ Jahren als quasi stabil zu betrachten ist.

Die geschätzte absorbierte Strahlendosis eines durchschnittlichen erwach-senen Patienten (70 kg) nach intravenöser Injektion von Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin gemäß ICRP 128 und Andersson et al. 2014 ist folgender Tabelle zu entnehmen. Zur Berechnung der effektiven Dosen für Erwachsene nutzten Andersson et al. computerbasierte Voxelpantome und Wichtungsfaktoren aus den ICRP-Publikationen 110 bzw. 103.

	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	In Ruhe				
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Blase	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Knochenoberfläche	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Gehirn	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Brust	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Gallenblasenwand	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Gastrointestinaltrakt					
Magenwand	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Dünndarmwand	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Dickdarmwand	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
obere Dickdarmwand					
	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
untere Dickdarmwand					
	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Herzwand	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023

Nieren	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Leber	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Lungen	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Muskeln	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017
Ösophagus	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Ovarien	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Bauchspeicheldrüse	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Rotes Knochenmark	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Haut	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Milz	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Hoden	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Thymus	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Schilddrüse	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Harnblasenwand	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Uterus	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
restliche Organe	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02

Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046
Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)					
Unter Belastung					
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Blase	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Knochenoberfläche	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Gehirn	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Brust	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Gallenblasenwand	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Gastrointestinaltrakt					
Magenwand	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Dünndarmwand	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Dickdarmwand	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
obere Dickdarmwand					
	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
untere Dickdarmwand					
	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Herzwand	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Nieren	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Leber	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Lungen	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Muskeln	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Ösophagus	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Ovarien	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Bauchspeicheldrüse	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Rotes Knochenmark	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Haut	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Milz	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Hoden	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Thymus	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Schilddrüse	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Harnblasenwand	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Uterus	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
restliche Organe	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02

Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039
----------------------------------	---------------	---------------	--------------	--------------	--------------

Darstellung des Myokards: Technetium^[99mTc]-Tetrofosmin wird zweimal in-travenös injiziert, entweder zuerst in Ruhe und dann unter Belastung oder zuerst unter Belastung und dann in Ruhe. Der empfohlene Bereich der applizierten Aktivität beträgt 250 – 400 MBq für die erste Dosis. Für die zweite Dosis, die frühestens eine Stunde später erfolgen soll, beträgt der empfohlene Bereich der applizierten Aktivität 600 – 800 MBq.

Nach Gabe der maximalen Dosis von 800 MBq beträgt die effektive Dosis 5,0 mSv in Ruhe (bei einem Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht) und 4,6 mSv unter Belastung.

Die effektive Strahlendosis bei der Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 1200 MBq innerhalb einer Stunde liegt bei 7,3 mSv.

Darstellung der weiblichen Brust: Nach Gabe der maximalen Dosis von 750 MBq beträgt die effektive Dosis 4,7 mSv (bei einem Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht).

12 ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht benutzt werden bevor der Stopfen desinfiziert wurde. Die Lösung wird dann entweder mit einer Einzeldosis-spritze oder mit geeignetem Schutzschild und steriler Einwegnadel oder unter Verwendung eines zugelassenen automatischen Verabreichungssys-tems über den Stopfen entnommen.

Wenn die Durchstechflasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht ver-wendet werden.

Anleitung zur Zubereitung der Technetium^[99mTc]Tetrofosmin-Injektions-lösung:

Der Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen.

Durchstechflasche 1 enthält ein Pulver zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution mit 0,5 ml Lösung aus Durchstechflasche 2 und nachfolgen-der Radiomarkierung mit Natrium^[99mTc]pertechnetat-Lösung.

Die Reihenfolge der Zugaben von Lösung aus Durchstechflasche 2 und Na-trium^[99mTc]pertechnetat-Lösung darf nicht vertauscht werden, da dies zu niedrigeren radiochemischen Ausbeuten führt.

Aseptische Arbeitsbedingungen sind einzuhalten.

- Durchstechflasche 1 in Bleiabschirmung setzen und Gummiseptum der Durchstechflasche 1 und Durchstechflasche 2 mit geeignetem Desin-fektionstuch desinfizieren.
- Mit einer Spritze 0,5 ml Lösung aus Durchstechflasche 2 in Durchstech-flasche 1 injizieren. Vor Entfernen der Spritze aus Durchstechflasche 1 0,5 ml Stickstoff entfernen. Durchstechflasche vorsichtig schütteln, um den Inhalt aufzulösen.
- Stechen Sie eine Kanüle (Entlüftungskanüle mit geeiegnetem Sterilfilter) durch das Gummiseptum der Durchstechflasche 1.
- Mit steriler Spritze die Natriumpertechnetat-Lösung in Durchstechfla-sche 1 injizieren. Vor Entfernen der Spritze 5 ml Gas aus dem Raum oberhalb der Lösung ziehen. Entfernen Sie die Entlüftungskanüle. Die Durchstechflasche schütteln, um eine vollständige Auflösung des Pul-vers zu erreichen (auch kopfüber schütteln).
- Nach 15 Minuten Inkubationszeit die Gesamtradioaktivität messen und das zu verabreichende Injektionsvolumen berechnen.
- Wenn erforderlich, mit steriler isotonischer Kochsalzlösung auf max. 10 ml verdünnen. Zur Durchmischung nochmals schwenken. Das ra-dioaktive Arzneimittel kann bis zu 1:10 weiter verdünnt werden (außer-halb der Original-Durchstechflasche).

Anmerkungen:

Das Volumen der zugesetzten Pertechnetat-Lösung muss zwischen 3,5 und 5,5 ml betragen.

Die Konzentration der Pertechnetat-Lösung darf 2,2 GBq/ml nicht über-schreiten.

Der Entlüftungsschritt darf nicht übersprungen werden, da dies eventuell die radiochemische Reinheit beeinträchtigt.

Verwenden Sie den Kit nicht, wenn die radiochemische Reinheit weniger als 90% aufweist.

Die radiochemische Reinheit steigt üblicherweise innerhalb der ersten Stun-den nach Radiomarkierung kontinuierlich an und erreicht für gewöhnlich nach 6 Stunden ca. 99%.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht über 25 °C lagern. Sie muss innerhalb von 12 Stunden verwendet werden. Nicht verwendete Reste sind zu ver-werfen und zusammen mit dem Behältnis den gesetzlichen Vorschriften entsprechend zu entsorgen.

Eigenschaften des Arzneimittels nach Radiomarkierung

Aussehen: klare bis leicht opaleszierende, farblose Lösung
pH: 7,5 – 9,0

Qualitätskontrolle

Die Bestimmung der radiochemischen Reinheit muss mittels eines der im Folgenden beschriebenen chromatographischen Verfahren durch-geführt werden.

1. Dünnschichtchromatographie

Chromatographisches System:

- ITLC-SA-Streifen (Glas mikrofaser Chromatographie Papier- imprägniert mit Kieselsäure; 2 cm x 20 cm) – Keine Hitzeaktivierung vornehmen!
- Kammer für aufsteigende Chromatographie mit Abdeckung
- 65:35% v/v Aceton:Dichlormethan-Mischung (täglich frisch zubereitet)
- 1-ml-Spritze mit 22-25G Nadel
- Geeignetes Zählmessgerät

Durchführung:

1) 65:35% v/v Aceton: Dichlormethan-Mischung bis 1 cm über dem Boden in die Chromatographiekammer einfüllen; Tank verschließen, damit sich der Lösungsmitteldampf gleichmäßig verteilen kann.

(2) Den mit Kieselsäure imprägnierten Glas mikrofaser Chromatographie Pa-pierstreifen (ITLC-SA) mit einem Bleistiftstrich 3 cm von der unteren Kante kennzeichnen; 15 cm über dieser Linie eine weitere Kennzeichnung mit Tin-tenmarker vornehmen. Der Bleistiftstrich zeigt den Punkt an, an dem die Probe angesetzt wird. Der Tintenstrich wird zerfließen, wenn das Laufmittel die farbig markierte Linie erreicht hat, und zeigt dadurch an, dass die Ent-wicklung beendet werden muss.

(3) 3,75 cm und 12 cm oberhalb der ersten Bleistiftlinie (Rf’s 0,25 und 0,8) müssen 2 weitere Bleistiftmarkierungen (spätere Schnittstellen) angebracht werden.

(4) Mit einer 1-ml-Spritze mit Nadel 10 µl Probe der gebrauchsfertigen In-jektionslösung an der ersten markierten Bleistiftlinie auftragen. Punkt nicht mit der Bleistiftlinie in Berührung kommen und nicht trocknen lassen. Strei-fen sofort in die Chromatographiekammer geben und diese abdecken. Der Streifen darf an keiner Stelle mit der Wand der Chromatographiekammer in Berührung kommen.

Hinweis: 10 µl Probe werden einen Punkt mit einem Durchmesser von ca.

10 mm ergeben. Andere Probenvolumina würden unzuverlässige Werte für die radiochemische Reinheit ergeben.

(5) Sobald das Laufmittel den Tintenstrich erreicht hat, Streifen aus der Kammer nehmen und trocknen lassen.

(6) Streifen an den markierten Schnittstellen in drei Teile zerschneiden und die Radioaktivität jedes Teils mit einem geeigneten Messgerät messen. Alle drei Teile sollen unter möglichst gleichen Bedingungen innerhalb kürzester Zeit gemessen werden.

(7) Radiochemische Reinheit mit Hilfe folgender Formel berechnen:

Technetium(^{99m}Tc)Tetrofosmin [%] =

Radioaktivität des Mittelstücks
Gesamtradioaktivität aller 3 Teile

 x 100%

Hinweis: Freies ^[99mTc]Pertechnetat läuft in das obere Stück des Streifens, Technetium^[99mTc]Tetrofosmin läuft zu dem mittleren Stück des Streifens. Reduziertes hydrolysiertes ^[99mTc]Technetium und hydrophile Komplexe ver-beiben im unteren Stück des Streifens.

Verwenden Sie den Kit nicht, wenn die radiochemische Reinheit weniger als 90% aufweist.

2. Vereinfachtes dünn-schichtchromatographisches Verfahren für eine schnelle Qualitätskontrolle

a) Bestimmung von ^[99mTc]Pertechnetat und anderen hydrophilen Ver-unreinigungen (Verunreinigung A)

Chromatographisches System:

Teststreifen:	ITLC-SA
Laufmittel:	Wasser
Probe:	1-2 µl
Laufstrecke:	6-8 cm
Detektor:	ein geeigneter Detektor

Auswertung mit Radioaktivitätszählern ohne besondere Auflösung:
Nach Entwicklung den Teststreifen aus der Chromatographiekammer neh-men, an der Luft trocknen lassen und an der gekennzeichneten Position zerschneiden. Messen Sie die Radioaktivität beider Teile separat. Setzen Sie die Aktivität des oberen Abschnittes ins Verhältnis zur Gesamtaktivität.

Auswertung mit einem Radio-Scanner:

Nach Entwicklung den Teststreifen aus der Chromatographiekammer neh-men, an der Luft trocknen lassen und die Aktivitätsverteilung messen und in einem Chromatogramm darstellen. Prozentualen Gehalt der einzelnen Peaks berechnen.

Verunreinigung A [%] =

Aktivität oberer Abschnitt [MBq]
Gesamtaktivität beider Abschnitte [MBq]

 x 100 %

b) Bestimmung von kolloidalem ^[99mTc]Technetium (Verunreinigung B)

Chromatographisches System:<y

Teststreifen:	ITLC-SA
---------------	---------