



FACHINFORMATION

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 Tetrofosminbis(tetrafluoridoborat).
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[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]Pertechnetat-Lösung erhaltene Injektionslösung Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin wird angewendet zur:

Darstellung des Myokards

Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin ist ein myokardialer Perfusionstracer, indiziert als weiterführende Untersuchung zur Diagnose und Lokalisation einer koronaren Minderdurchblutung und/oder eines Myokardinfarktes.
Im Rahmen einer Perfusionsszintigraphie des Myokards kann mittels EKG-herzphasengetriggertter SPECT („gated SPECT“) die linksventrikuläre Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Wandbewegung) beurteilt werden.

Darstellung von Brusttumoren

Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin dient als weiterführendes 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), sollte begründet sein.

Für einen Erwachsenen (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-getriggertter SPECT-Aufnahmen wird Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin zweimal intravenös injiziert, 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, sollte 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 mindestens 1 Stunde später, 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[^{99m}Tc]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, sollte 1200 MBq nicht überschreiten.

Zur Diagnose und Lokalisation des Myokardinfarktes ist im Normalfall die einmalige intravenöse Injektion von Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin (250 – 400 MBq) in Ruhe ausreichend.

Darstellung der weiblichen Brust

Für die Diagnose und Lokalisation bei Verdacht auf Läsionen im Bereich der weiblichen Brust wird die einmalige intravenöse Injektion von Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin in einer Dosierung von 500 - 750 MBq empfohlen. Die Injektion sollte 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 sollte 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 sollte 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 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 x 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 ist 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 kann frühestens 15 Minuten nach der Injektion begonnen werden.

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

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

Darstellung der weiblichen Brust (Mammaszintigraphie)

Der optimale Zeitpunkt für den Start der Bildaufnahme im Bereich der Brust liegt zwischen 5 und 10 Minuten nach Injektion. Die Patientin sollte 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 sollte mit einer Kameraeinstellung so brustnah wie möglich erfolgen.

Die Patientin sollte 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 oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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 muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden und, sofern notwendig, eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. 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 sollte 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 sollte vor der Untersuchung möglichst nüchtern sein oder nur ein leichtes Frühstück zu sich genommen haben.

Darstellung der weiblichen Brust

Es ist nicht notwendig, dass der Patient nüchtern ist.

Bildauswertung

Mit der Szintimammographie werden u. U. nicht alle Brustläsionen mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm entdeckt, da die Sensitivität von Technetium[^{99m}Tc]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 derartig 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 Dosis, 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[^{99m}Tc]Tetrofosmin unter Medikation mit anderen Arzneimitteln standen, keine Wechselwirkungen festgestellt. Arzneimittel, die die Herzfunktion und 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 beabsichtigt ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein Radiopharmakon zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer potentiellen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmäßig sind usw.), müssen der Patientin alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden mit diesem Präparat nicht durchgeführt. Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fetus. Die Applikation von 250 MBq Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin bei 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 der Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter ist zu prüfen, ob eine Verabiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist und welches Radiopharmakon im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch am besten geeignet ist.

Es ist nicht bekannt, ob Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin in die Milch ausgeschieden wird. Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für mindestens 12 Stunden durch Flaschnahrung ersetzt 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 nach Anwendung dieses Arzneimittels nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin sind bekannt:

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Sehr selten (weniger als 1 von 10.000)</i>
Erkrankungen des Immunsystems	Gesichtsödem, Überempfindlichkeitsreaktion, allergische Reaktion, Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, vorübergehender metallischer Geschmack im Mund, 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	Gefühl körperlicher Wärme
Untersuchungen	Anstieg der weißen Blutkörperchen

Einige Reaktionen traten erst mehrere Stunden nach der Injektion von Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin auf. In Einzelfällen wurde von schweren Reaktionen berichtet, einschließlich Anaphylaxie (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin sollte die aufgenommene Dosis soweit 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: Radiodiagnostika, kardiovaskuläres System, Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin, ATC Code: V09GA02.

Nach intravenöser Injektion von Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin in der empfohlenen Dosierung sind keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten. Tierstudien haben gezeigt, dass sich die Aufnahme des Technetium[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]Tetrofosmin in die Tumorzellen der Brust liegen limitierte Daten am Tier vor.

Klinische Daten

Der klinische Nutzen von Technetium[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]Tetrofosmin an einem Tag im Abstand von 4 Stunden. Bildaufnahmen erfolgten in planarer Technik. Im Vergleich zur Koronarangiographie als Standardreferenz zeigte Technetium[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]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-Szintigraphie unter Verwendung von 430 MBq Technetium[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]Tetrofosmin durchgeführte Myokard-Perfusions-Szintigraphien, die 4 bis 15 Jahre nach Operation von 12 Patienten mit Pulmonalatresien durchgeführt worden waren und Perfusionsdefekte bei 9 von 12 Kindern zeigten. Mostafa et al. bestätigten, dass Technetium[^{99m}Tc]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[^{99m}Tc]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-Szintigraphien unter Belastung mit Technetium[^{99m}Tc]Tetrofosmin in 11 zuvor an Kawasaki-Syndrom erkrankten Kindern. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in Bezug auf die Technetium[^{99m}Tc]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 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[^{99m}Tc]Tetrofosmin in 28 Kindern und zwischen Technetium[^{99m}Tc]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 Informationen in Bezug auf andere diagnostische Methoden. Der mögliche Nutzen der Technetium^[99mTc]Tetrofosmin-Bildgebung bei Kindern sollte 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 Faezes.

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 genotoxischen Eigenschaften. 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 <p>2-Hydroxy-5-sulfobenzoesäure-Dinatriumsalz Natrium-D-gluconat Mannitol (Ph. Eur.)</p>
Durchstechflasche 2:	Natriumhydrogencarbonat <p>Wasser für Injektionszwecke</p>

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 12 genannten Substanzen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das verpackte Arzneimittel ist 12 Monate haltbar.
Nach Radiomarkierung: 12 Stunden unter 25 °C

Die radiochemische gebrauchsfertige Stabilität nach Radiomarkierung wurde für einen Arbeitstag nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Radiomarkierung und des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der gebrauchsfertigen 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. Aufbewahrungsbedingungen nach Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Bei der Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln müssen die nationalen Bestimmungen für radioaktive Materialien eingehalten werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I, Ph.Eur.), verschlossen mit einem synthetischen Gummistopfen und einem Aluminiumschnappdeckel mit flip-off Siegel. Tetrofosmin ROTOP ist als Kit bestehend aus 2 Durchstechflaschen erhältlich, die nicht einzeln verwendet werden dürfen.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das rekonstituierte und radiomarkierte Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

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 zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen. Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Angemessene aseptische Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden.

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

Anweisungen zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor Anwendung, 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 sollte 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. Nach Radiomarkierung durch Natrium^[99mTc]pertechnetat muss eine adäquate Abschirmung der fertigen Zubereitung gewährleistet sein. Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund externer Strahlung oder durch Kontaminationen durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind Strahlenschutzmaßnahmen 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

98312.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18.04.2018

10 STAND DER INFORMATION

18.04.2018

11. DOSIMETRIE

^[99mTc]Technetium wird mittels eines ^[99Mo]Molybdän/^[99mTc]Technetium-Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 140 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. Die Strahlenexposition eines Erwachsenen (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						
Magen	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024	
Dünndarm	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081	

Dickdarm	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15	
oberer Dickdarm	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16	
unterer Dickdarm	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	0,012	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					
Magen	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Dünndarm	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Dickdarm	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
oberer Dickdarm	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
unterer Dickdarm	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 intravenös 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

Zubereitung und 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 Einzeldosispritze oder mit geeignetem Schutzschild und steriler Einwegnadel oder unter Verwendung eines zugelassenen automatischen Verabreichungssystems über den Stopfen entnommen.

Wenn die Durchstechflasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

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

Der Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen.

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

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

Aseptische Arbeitsbedingungen sind einzuhalten.

- Durchstechflasche 1 in Bleiabschirmung setzen und Gummiseptum mit geeignetem Desinfektionstuch desinfizieren.
- Mit steriler Spritze 0,5 ml Lösung aus Durchstechflasche 2 in Durchstechflasche 1 injizieren. Vor Entfernen der Spritze aus Durchstechflasche 1 0,5 ml Gasvolumen zum Druckausgleich entnehmen. Durchstechflasche 1 vorsichtig schütteln, um den Inhalt aufzulösen.
- Eine sterile Kanüle (Entlüftungskanüle mit geeignetem Sterilfilter) durch das Gummiseptum der Durchstechflasche 1 stechen.
- Mit steriler Spritze die Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung in Durchstechflasche 1 injizieren. Vor Entfernen der Spritze 5 ml Gas aus dem Raum oberhalb der Lösung ziehen. Die Durchstechflasche 1 schwenken, um eine vollständige Auflösung des Pulvers 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 die Durchstechflasche 1 nochmals schwenken. Das radioaktive Arzneimittel kann bis zu 1:10 weiter verdünnt werden (außerhalb der 10-ml-Durchstechflasche).

Anmerkungen:

Das Volumen der zugesetzten Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung muss zwischen 3,5 und 5,5 ml betragen.

Die radioaktive Konzentration der Natrium^[99mTc]pertechnetat-Injektionslösung darf 2,2 GBq/ml nicht überschreiten, wenn sie der Durchstechflasche zugesetzt wird.

Die Entnahme von 5 ml Gas aus dem Raum oberhalb der Lösung muss unbedingt durchgeführt werden, um hohe radiochemische Reinheiten zu gewährleisten.

Keine Zubereitung verwenden, die eine radiochemische Reinheit von weniger als 90 % aufweist.

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

Die gebrauchsfertige Lösung nicht über 25 °C lagern. Sie hat nach der Zubereitung eine Verwendbarkeitsdauer von maximal 12 Stunden. Nicht verwendete Reste sind zu verwerfen und zusammen mit dem Behältnis den gesetzlichen Vorschriften entsprechend zu entsorgen.

Eigenschaften des injektionsfertigen radioaktiven Arzneimittels	
Aussehen:	klare bis leicht opaleszierende, farblose Lösung
pH:	7,5 – 9,0

Qualitätskontrolle

Die Bestimmung der radiochemischen Reinheit muss vor einer Anwendung mittels einer der im Folgenden beschriebenen chromatografischen Verfahren durchgeführt werden.

1. Dünnschichtchromatographie

Notwendiges Zubehör und Laufmittel

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

Durchführung:

- 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.
- ITLC-SA-Streifen mit einem Bleistiftstrich 3 cm ab unterer Kante kennzeichnen; 15 cm über dieser Linie eine weitere Kennzeichnung mit Tintenmarker vornehmen. Der Bleistiftstrich zeigt den Punkt an, an dem die Probe angesetzt wird. Der Tintenstrich wird zerfließen, wenn das Laufmittel die farbige markierte Linie erreicht hat, und zeigt dadurch an, dass die Entwicklung beendet werden sollte.

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

(4) Mit einer 1ml-Spritze mit Nadel 10 µl Probe der gebrauchsfertigen Injektionslösung an der ersten markierten Bleistiftlinie auftragen. Punkt nicht mit der Bleistiftlinie in Berührung kommen und nicht trocken lassen. Streifen 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 sollten einen Punkt mit einem Durchmesser von 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 trocken lassen.

(6) Streifen an den beiden mit Bleistift markierten Schnittstellen zerschneiden und die jeweilige Radioaktivität der drei Teile mit einem geeigneten Messgerät messen. Alle drei Teile sollten unter möglichst gleichen Bedingungen innerhalb kürzester Zeit gemessen werden.

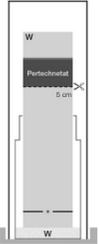
(7) Radiochemische Reinheit mit Hilfe folgender Formel berechnen:

Technetium ^[99mTc] Tetrofosmin [%]	=	 Radioaktivität des Mittelstücks Gesamtradioaktivität aller 3 Teile {\displaystyle ={\frac {Radioaktivität des Mittelstücks}{Gesamtradioaktivität aller 3 Teile}}}
---	---	---

Hinweis: Freies ^[99mTc]Pertechnetat läuft in das obere Stück des Streifens, Technetium^[99mTc]Tetrofosmin in das mittlere, Verunreinigungen mit reduziertem hydrolysiertem ^[99mTc]Technetium und hydrophile Komplexe bleiben im unteren Stück des Streifens. Keine Zubereitung verwenden, die eine radiochemische Reinheit von weniger als 90 % aufweist.

2. Vereinfachtes dünnschichtchromatographisches Verfahren a) Bestimmung von ^[99mTc]Pertechnetat und anderen hydrophilen Verunreinigungen (Verunreinigung A)

<i>Chromatographisches System:</i>	
Teststreifen:	ITLC-SA
Laufmittel:	Wasser
Laufstrecke:	6-8 cm
Optimales Probevolumen:	1-2 µl
Detektor:	ein geeigneter Detektor
<i>Auswertung:</i>	
Nach Entwicklung den Teststreifen aus der Chromatographiekammer nehmen und trocken lassen.	



^[99mTc]Pertechnetat wandert mit der Laufmittelfront. Wenn Sie nicht über einen Scanner verfügen, zerschneiden Sie den Teststreifen 5 cm vom unteren Rand. Messen Sie die Radioaktivität beider Teile separat. Setzen Sie die Aktivität des oberen Abschnittes ins Verhältnis zur Gesamtaktivität.

Verunreinigung A [%]	=	 Aktivität oberer Abschnitt [MBq] Gesamtaktivität beider Abschnitte [MBq] {\displaystyle ={\frac {Aktivität oberer Abschnitt [MBq]}{Gesamtaktivität beider Abschnitte [MBq]}}}
----------------------	---	---

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

<i>Chromatographisches System:</i>	
Teststreifen:	ITLC-SA
Laufmittel:	Wasser/Acetonitril/Eisessig 1:1:2
Laufstrecke:	