

Tektrotyd **16 µg, Kit für ein radioaktives Arzneimittel**

Zusammensetzung

Durchstechflasche I enthält:

Wirkstoff:	16 µg Hynic-[D-Phe1,Tyr3-octreotid]•TFA Salz
Sonstige Bestandteile:	Tricin (N-[tris(hydroxymethyl)methyl]glycin), Zinn(II)chlorid-Dihydrat, Mannitol (Ph. Eur.), Stickstoff

Durchstechflasche II enthält:

Wirkstoff	10 mg EDDA (Ethylendiamin-N-N'-diessigsäure)
Sonstige Bestandteile:	Di-Natriumhydrogenphosphat-dodecahydrat, Natriumhydroxid, Stickstoff

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Markierungsbesteck

Weisses oder nahezu weisses Lyophilisat.

Zur Radiomarkierung mit Natrium[^{99m}Tc] pertechnetat-Lösung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC bindet spezifisch an Somatostatinrezeptoren. Die nach Radiomarkierung mit Natrium(^{99m}Tc) pertechnetat erhaltene Injektionslösung ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC ist indiziert bei Erwachsenen mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zur Lokalisierung primärer Tumore und deren Metastasen.

Dosierung/Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen durch befugtes Personal angewendet werden

Dosierung

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

Erwachsene

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre):

Die empfohlene Aktivität bei intravenöser Einzelinjektion beträgt bei Erwachsenen 370 - 740 MBq. Eine Anpassung der Dosis ist für ältere Patienten nicht 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.

Anwendung bei Kindern

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

Art der Anwendung

Vor der Anwendung am Patienten muss das Arzneimittel radioaktiv markiert werden. Anweisungen zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels, siehe Hinweise zur Handhabung. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC wird intravenös als Einzelinjektion verabreicht.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Für eine praktische Handhabung bei der Verabreichung kann ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Bildaufnahme

Die Bildaufnahme sollte 1-2 und 4 Stunden nach der intravenösen Injektion erfolgen. Die 1-2 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen können für den Vergleich und die Bewertung der 4 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen 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 Bildaufnahme nach 24 Stunden kann die Spezifität bei unklarem Befund, vor allem im Abdomen erhöhen.

Es wird empfohlen, die Untersuchungen 4 Stunden nach intravenöser Injektion als Ganzkörperscan und SPECT (oder SPECT/CT) einzelner Körperregionen durchzuführen.

Strahlenexposition/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 $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

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. Grundlagen für die Strahlungs dosisberechnung sind folgende Arbeiten: Experimentell ermittelte Time-Activity-Integration (TIAC) Werte der akkumulierten Aktivitäten in den Organen für 28 Patienten (Grimes, 2011); Biodistribution von ^{99m}Tc-HYNIC-TOC in Erwachsenen (Gonzales, 2006) .

Durchschnittlich absorbierte Organdosen und die effektive Dosis von ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (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 Körpergewicht 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.

González-Vázquez A, Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, Gutiérrez-García Z. Biokinetics and dosimetry in patients of ^{99m}Tc -HYNIC-Tyr³-octreotide prepared from lyophilized kits. Appl Rad Isot. 2006; 64:792-797.

Hinweise für die Zubereitung von Radiopharmazeutika und besondere Vorsichtsmassnahmen für die Handhabung siehe Abschnitt *Sonstige Hinweise/Hinweise für die Handhabung*. Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung siehe Abschnitt *Gesetzliche Bestimmungen*

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Überempfindlichkeit gegen HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-Octreotid] TFA-Salz, EDDA (Ethylendiamin-N,N'-diessigsäure) oder einen der sonstigen Bestandteile oder Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Radiopharmazeutisches Arzneimittel

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

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines Nuklearmediziners. Untersuchungen sind nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen. In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden. Bei fertilen Frauen ist eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen. Schwangerschaft siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit.

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 werden, und sollte nicht höher bemessen werden als für die Diagnose erforderlich ist.

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.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten vor Beginn der Untersuchung ausreichend hydratisiert sein und in den ersten Stunden nach der Untersuchung zu häufigem Wasserlassen angehalten werden, um die Ausscheidung des Radionuklids zu steigern.

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

Bei Patienten unter Therapie mit Somatostatin-Analoga wird empfohlen, diese 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 mit Somatostatinanaloga zu einer Verstärkung der Hormonaktivität des Tumors führen. Dies ist insbesondere der Fall bei Insulinom-Patienten, bei denen die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie berücksichtigt werden muss und bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoid Syndrom.

Bildauswertung

Eine positive ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC-Szintigraphie zeigt das Vorhandensein einer erhöhten Dichte von Somatostatin-Rezeptoren in bestimmten Geweben, nicht aber zwangsläufig eine bösartige Erkrankung.

Eine positive Szintigraphie ist nicht spezifisch für gastro-entero-pankreatische neuroendokrine Tumore. Positive szintigrafische Ergebnisse erfordern die Prüfung ob es sich um eine andere Krankheit, die durch hohe lokale Somatostatin-Rezeptor-Konzentrationen charakterisiert ist, handeln 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, Neuroblastom, Phaeochromozytom)

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

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

Wenn der Patient nicht sorgfältig auf die Untersuchung vorbereitet wird, kann dies eine unspezifische Aufnahme im Darm fördern und die Qualität der Bilder beeinflussen. Eine signifikante unspezifische Akkumulation im Verdauungstrakt könnte fehlinterpretiert werden und fälschlicherweise als pathologischer Befund angesehen 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 Bildgebung mit ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC zu ermöglichen. Dies muss bei Patienten mit Insulinom und bei wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (G3) 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. Anwendungseinschränkungen für Staging und Restaging siehe *Kapitel Pharmakodynamik*

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Kleinkindern und Schwangeren sollte in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung des Arzneimittels vermieden werden.

Besondere Warnhinweise

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

Wenn Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, ist die Anwendung des Arzneimittels sofort abubrechen und, falls erforderlich, eine intravenöse Behandlung

einzuleiten. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Arzneimittel und Instrumente, u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät, griffbereit sein. Ein venöser Zugang muss während dem ganzen Verfahren vorhanden sein.

Interaktionen

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 Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, im Allgemeinen eine Wiederkehr der Symptome die vor Beginn der Behandlung beobachtet wurden.

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

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels beabsichtigt ist, ist es wichtig festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, muss als schwanger angesehen werden, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist. Bei Zweifeln hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (bei Ausbleiben der Periode, unregelmäßiger Periode etc.) sollten der Patientin (wenn möglich) alternative Techniken, die keine Strahlenbelastung beinhalten, angeboten werden.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fetus. Aus diesem Grunde dürfen in der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen weit

größer ist, als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter 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 am besten geeignete Radiopharmakon gewählt wurde. Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

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

Unerwünschte Wirkungen

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

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. Da die effektive Dosis 3,7 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 740 MBq verabreicht wird, sind solche Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

MedDRA Systemorganklassen	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Koma, Urtikaria, Erythem, Hautausschlag, Pruritus, Ödembildung an verschiedenen Stellen, z. B. im	Einzelfälle *

	Gesicht)	
Erkrankungen des Nervensystems	vasovagale Reaktionen (z. B. Synkope, Tachykardie, Bradykardie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Gesichtsrötung/Hitzegefühl (Flushing))	Einzelfälle *
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe	Einzelfälle *
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen am Verabreichungsort der Injektion aufgrund von Paravasation (z. B. Cellulitis, Schmerzen, Erythem, Schwellung)	Einzelfälle *

* Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet. Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich wenn das Radiopharmakon als diagnostische Einmaldosis injiziert wird. Im Falle einer Überdosierung mit ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC sollte eine Erhöhung der Elimination des Radionuklids durch Verabreichung von Flüssigkeit und häufige Blasenentleerung forciert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: V09IA07

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Varia, Radiodiagnostika, Tumorerkennung, Technetium (^{99m}Tc)-Verbindung, [^{99m}Tc]Technetiumhynicoctreotid

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 Substanzmengen und Aktivitäten sind keine pharmakodynamischen Wirkungen durch ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC zu erwarten.

Klinische Daten

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

In der Zielpopulation von Patienten mit GEP-NET wurde in drei publizierten Studien die diagnostische Wirksamkeit 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 Karzinoide, 2 Insulinome, 2 Gastrinome und 6 nicht spezifische) waren 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 von 56 Patienten mit Verdacht auf neuroendokrine Tumoren, mehrheitlich GEP-NET, zur Detektion von primären Tumoren oder Metastasen eine Sensitivität und Spezifität von 88,4% (78-97%) und 92,3% (64-100%). In der Studie von Gabriel et al. 2005 resultierte die Szintigraphie mit ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, bei 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.

Pharmakokinetik

Verteilung

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

Aufnahme

Maximalwerte für das Tumor/Hintergrund Verhältnis 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.

Eliminierung

Die Aktivität wird überwiegend renal ausgeschieden mit nur geringen Anteil an hepatischer Elimination. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC wird schnell aus dem Blut eliminiert

Präklinische Daten

In Studien an Mäusen und Ratten wurden keine Auswirkungen einer akuten Toxizität bei Dosen von 40 µg/kg Körpergewicht beobachtet.

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

Mutagenitätsstudien mittels bakteriellem Rückmutationstest (Ames-Test) zeigten keine ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC induzierten Genmutationen. Langzeitstudien zur Karzinogenese wurden nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

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

Das Arzneimittel darf, ausser mit den unter "Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung» aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

1 Jahr

Mit Natrium(^{99m}Tc) pertechnetat radiomarkierte Tektrotyd-Lösung bei Raumtemperatur(15 - 25°C) aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden aufbrauchen.

Hinweise für die Lagerung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

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

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

Hinweise für die Handhabung

ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Bei der Zubereitung ist aseptisches Arbeiten und die Beachtung des Strahlenschutzes notwendig.

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.

Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist

Arbeitsanleitung

Der Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen:

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

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

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

1. Desinfektion des Stopfens mit einem geeigneten Desinfektionstuch und anschließend lufttrocknen lassen.
2. Zugabe von 1 ml Wasser für Injektionszwecke zu Durchstechflasche II unter Verwendung einer sterilen Spritze. Vorsichtig schütteln für 15 Sekunden bis der Inhalt vollständig gelöst ist (auch über Kopf schütteln).
3. 0,5 ml der Lösung aus Durchstechflasche II werden mit einer sterilen Spritze in Durchstechflasche I 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).
4. Durchstechflasche I in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.
5. 1 ml Natrium[^{99m}Tc] Pertechnetat-Lösung (max. 1.600 MBq) mittels einer abgeschirmten sterilen Spritze in Durchstechflasche I geben und den Überdruck durch Entnahme des gleichen Volumens ausgleichen.
6. Durchstechflasche I in kochendem Wasser oder einem Heizblock für 10 min auf 100 °C erhitzen.
7. Durchstechflasche I auf Raumtemperatur abkühlen lassen (30 min). Nicht beschleunigen, z. B. durch kaltes Wasser.
8. Wenn erforderlich, das radioaktive Arzneimittel mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf max. 5 ml verdünnen.

9. Die markierte Durchstechflasche (Durchstechflasche I) unter 25 °C aufbewahren und innerhalb von 4 Stunden nach der Zubereitung verwenden.
10. 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.
11. Nicht verbrauchtes Material und der Behälter sind auf sachgemäße Art und Weise zu entsorgen.

Vorsicht

Die Radiomarkierung von TEKTRITYD 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 sollte mittels einer der im folgenden beschriebenen chromatographischen Verfahren, A oder B, durchgeführt werden.

Verfahren A: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

1. Zwei ITLC-SG-Streifen (2 cm x 10 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
2. Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
3. Lösungsmittel:
 - Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A, [^{99m}Tc] Pertechnetat
 - Mischung von Acetonitril und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 (ACNW) für Verunreinigung B, [^{99m}Tc]Technetium in kolloidaler Form

Gleiche Volumina von Acetonitril und Wasser sorgfältig mischen.

Die Mischung jeden Tag frisch zubereiten.
4. 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
5. 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 Lösemitteldämpfen 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 Tropfens der Zubereitung markiert ($R_f = 0,5$)

ITLC SG ACNW:

3,5 cm vom unteren Rand des Streifens entfernt ($R_f = 0,3$).

Die Radioaktivität der einzelnen Teile des Streifens messen und die Aktivität der Teilstücke im Verhältnis zur Gesamtaktivität berechnen. Prozentuale Anteile der Verunreinigung A und B ermitteln

TLC mit MEK:

Verunreinigung A: $R_f = 0,5$ bis $1,0$

TLC mit ACNW:

Verunreinigung B: $R_f = 0$ bis $0,3$

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

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

Grenzwert: mindestens 90% der gesamten Aktivität.

Verfahren B: Dünnschichtchromatographie

Ausrüstung und Fließmittel

1. Zwei ITLC-SA-Streifen (1 cm x 8 cm): mit Kieselgel beschichtete Glasfaserstreifen
2. Zwei Chromatographiekammern mit Abdeckung
3. Lösungsmittel:
 - Methylethylketon (MEK) für die Verunreinigung A und ^{99m}Tc Pertechnetat
 - Wasser/Acetonitril/Eisessig 1:1:2 (WAE) für Verunreinigung B und ^{99m}Tc Technetium in kolloidaler Form:
4. 1 ml Spritze mit Nadel für subkutane Injektionen
5. 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 Lösemitteldämpfen 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.

Einen Tropfen (ca. 1-2 μ l) 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:

Verunreinigung A: $R_f > 0.8$

TLC mit WAE:

Verunreinigung B: $R_f < 0.2$

Die prozentuale Radioaktivität von ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC mit der folgenden Formel berechnen:

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

Grenzwert: mindestens 90 % der gesamten Aktivität

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

TEKTROTYD wird als Kit, bestehend aus 2 Durchstechflaschen geliefert. Diese dürfen nicht einzeln verwendet werden.

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 ohne vorherige Zubereitung direkt am Patienten angewendet werden. 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 in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden.

Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Anordnungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden. Radioaktive Arzneimittel dürfen vom Anwender nur unter Berücksichtigung der Anforderungen an die radiologische Sicherheit und die pharmazeutische Qualität zubereitet werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen sollten getroffen werden.

Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn ihre Unversehrtheit nicht gewährleistet ist.

Bei der Herstellung und Anwendung radioaktiver Arzneimittel muss das Risiko einer Kontamination für das Arzneimittel sowie einer Bestrahlung des Anwenders auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits vor der Radiomarkierung ist nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von mit Natrium(^{99m}Tc) pertechnetat Injektionslösung ist eine geeignete Abschirmung der fertigen Zubereitung zu gewährleisten. Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen der Patienten oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher müssen Vorsichtsmaßnahmen zum Strahlenschutz entsprechend den nationalen Bestimmungen getroffen werden.

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

Rechtliche Bestimmungen

Strahlenschutzhinweis:

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung (SR 814.501) sowie die Verordnung über den Umgang mit offenen radioaktiven Strahlenquellen (SR 814.554) gesetzlich geregelt. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der obenerwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden.

Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen, bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids, in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

66540

Packungen

1 Kit zur Herstellung eines radioaktiven Arzneimittels bestehend aus 2 Durchstechflaschen (A)
Abgabekategorie A

Hersteller

National Centre for Nuclear Research
Andrzej Soltan 7
05-400 Otwook
Polen

Zulassungsinhaberin

medeo AG, Schöffland, Schweiz

Stand der Information

Januar 2018