

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreoscan - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreoscan wird in Form von zwei zusammen zu verwendenden Durchstechflaschen geliefert.

Inhalt der Durchstechflasche **4920/A**:

Indium(¹¹¹In)chlorid 111 MBq/ml (122 MBq/1,1 ml) zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt

Inhalt der Durchstechflasche **4920/B**:

10 µg Pentetreotid

Nach dem Ansetzen und der Markierung enthält die Lösung Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid 111 MBq/ml.

Indium(¹¹¹In) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium (¹¹¹Cd).

Emissionscharakteristiken:

Gamma-Strahlen 172 keV (90%ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Gamma-Strahlen 247 keV (94%ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Röntgen-Strahlen 23-26 keV

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,3 mg Natrium/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

Das Kit besteht aus 2 Durchstechflaschen:

Durchstechflasche A: Radiopharmazeutische Ausgangslösung; klare, farblose, wässrige Lösung

Durchstechflasche B: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; weißes lyophilisiertes Pulver.

Nach dem Ansetzen und der Markierung beträgt der pH-Wert der wässrigen Lösung 3,8 – 4,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid bindet sich spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren.

Octreoscan ist indiziert für die Anwendung als Lokalisierungshilfsmittel zur Diagnose und Therapieplanung von

- Somatostatinrezeptor-tragenden neuroendokrinen Tumoren und ihren Metastasen wie gastro-entero-pankreatischen (GEP) Tumoren und
- Karzinoiden.

Nicht-Rezeptortragende Tumore werden nicht gesehen. Bei einigen Patienten mit GEP- oder karzinoiden Tumoren ist die Rezeptordichte so gering, dass keine Darstellung mittels Octreoscan erfolgen kann. Insbesondere bei 50% der Patienten, die an Insulinom leiden, kann der Tumor nicht dargestellt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die zu verabreichende Aktivität für die Single-Photonen-Emissionstomografie (SPECT) hängt von den zur Verfügung stehenden Geräten ab. Im Allgemeinen sollte bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg eine Aktivitätsmenge von 110 bis 220 MBq bei einer einmaligen intravenösen Anwendung ausreichend sein. Es können auch andere Aktivitäten gerechtfertigt sein.

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Prüfung der zu verabreichenden Aktivität ist nötig, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Verabreichung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid nicht ratsam, da die reduzierte oder nicht vorhandene Funktion des Hauptausscheidungsweges zur Abgabe einer erhöhten Strahlendosis führt. Siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Entscheidung, Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid Kindern und Jugendlichen zu verabreichen, muss von einem Nuklearmediziner, der mit Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie vertraut ist, unter Berücksichtigung alternativer Radiopharmazeutika, die eine geringere Strahlenbelastung haben (im speziellen PET), getroffen werden. Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid soll nur dann an Kinder und Jugendliche verabreicht werden, wenn alternative Radiopharmazeutika nicht erhältlich sind oder wenn diese nicht ausreichende Ergebnisse über den klinischen Zustand des Kindes liefern.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung geeignet. Zur intravenösen Anwendung nach Radiomarkierung.

Bei der Verabreichung ist besondere Vorsicht geboten, um paravasale Ablagerung von Aktivität zu vermeiden.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung am Patienten rekonstituiert werden.

Für Hinweise zur Zubereitung des radioaktiven Arzneimittels, siehe Abschnitt 12.

Für Anweisungen zur Patientenvorbereitung, siehe Abschnitt 4.4.

Bildaufnahme

Die Szintigraphie erfolgt 4 und 24 Stunden, oder 24 und 48 Stunden nach der Aktivitätsverabreichung. Aufnahmen nach 4 Stunden können für den Vergleich und die

Auswertung der Aufnahmen zur Aktivität im Abdomen, die nach 24 Stunden aufgenommen wurden, verwendet werden. Es ist wichtig, zumindest 2 Sets von Aufnahmen (mind. eine SPECT oder SPECT/CT Aufnahme) zu generieren. Einzelne Aufnahmen können nach 48, 72 und/oder 96 Stunden nach Verabreichung wiederholt werden, um eine Ausscheidung der interferierenden Radioaktivität im Darm zu ermöglichen.

Eine physiologische Anreicherung erfolgt in der Milz, der Leber, den Nieren und der Blase. Die Schilddrüse, die Hypophyse und der Darm werden bei den meisten Patienten dargestellt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Treten Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen auf, darf keine weitere Anwendung des Arzneimittels erfolgen und es muss bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, müssen geeignete Arzneimittel und Notfallinstrumente (z.B. Trachealtubus, Beatmungsgerät) bereitstehen.

Individuelle Nutzen / Risiko Bewertung

Für jeden Patienten muss die Strahlenbelastung durch den möglichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität soll in jedem Fall so niedrig wie möglich sein, um das erwünschte diagnostische Resultat zu erhalten.

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Prüfung der zu verabreichenden Aktivität ist nötig, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Verabreichung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid nicht ratsam, da die reduzierte oder nicht vorhandene Funktion des Hauptausscheidungsweges zur Abgabe einer erhöhten Strahlendosis führt. Die Verabreichung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn die zu erwartenden diagnostischen Resultate die Strahlenbelastung rechtfertigen.

Besser interpretierbare Szintigramme können durch Hämodialyse erreicht werden, da hierbei die hohe Hintergrundaktivität zumindest teilweise eliminiert wird. Vor Hämodialyse ist die Bildgebung aufgrund der Aktivität im Blutkreislauf nur eingeschränkt beurteilbar. Nach Hämodialyse wurden erhöhte Anreicherungen in Leber, Milz und Darmtrakt sowie eine über der Norm liegende Aktivität im Blutkreislauf beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid sollte aufgrund des potentiellen Risikos durch ionisierende Strahlung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Der diagnostische Nutzen ist sorgfältig gegen das in dieser Altersgruppe erhöhte Risiko der Strahlenbelastung abzuwägen.

Für Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2. Bei Kindern und Jugendlichen ist eine sorgfältige Indikationsstellung erforderlich, da die effektive Dosis pro MBq bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Patientenvorbereitung

Der Wasserhaushalt des Patienten soll zu Beginn der Untersuchung ausgeglichen sein und der Patient muss aufgefordert werden, nach der Untersuchung ausreichend zu trinken und häufig die Blase zu entleeren, um die Strahlendosis so gering als möglich zu halten.

Vor Untersuchungen des Abdomens wird empfohlen, den Patienten, die nicht unter Diarrhoe leiden, einen Tag vor und am Tag der Untersuchung Laxantien zu verabreichen, um die Unterscheidung von spezifischen Aktivitätsakkumulationen in Läsionen im oder in der Nähe vom Magen-Darm-Trakt gegenüber unspezifischen (wandernden) Anreicherungen im Darminhalt zu ermöglichen.

Nicht Rezeptorengelbundenes Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid und nicht-Peptidgebundenes Indium(¹¹¹In) werden schnell durch die Nieren ausgeschieden.

Zur Verstärkung des Ausscheidungsprozesses mit dem Ziel, Hintergrund- und Strahlendosis für Nieren und Blase zu reduzieren, ist 2 bis 3 Tage nach der Verabreichung eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme (mind. 2 Liter) erforderlich.

Bei Patienten mit Octreotid-Therapie sollte eine Unterbrechung dieser Behandlung in Betracht gezogen werden, um eine mögliche Blockade der Somatostatin- Rezeptoren zu vermeiden. Bei manchen Patienten besteht die Gefahr, dass die Unterbrechung der Therapie schlecht vertragen wird, da ursprüngliche Symptome erneut auftreten können. Das ist besonders der Fall bei Insulinom-Patienten mit Karzinoidsyndrom. Falls der für die Behandlung zuständige Arzt eine Unterbrechung der Octreotid-Therapie akzeptabel findet, wird eine Unterbrechung der Therapie für die Dauer von drei Tagen empfohlen.

Interpretation der Ergebnisse

Positive szintigraphische Ergebnisse mit Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid deuten auf eine erhöhte Dichte an Somatostatin-Rezeptoren im Gewebe hin, aber nicht unbedingt auf eine maligne Erkrankung. Außerdem ist eine positive Anreicherung nicht spezifisch für GEP (u.a. Insulinom, Gastrinom) – und Karzinoiden. Bei positiven szintigraphischen Ergebnissen ist die Möglichkeit zu überprüfen, ob eine andere, durch hohe lokale Somatostatin-Rezeptoren gekennzeichnete Krankheit vorliegt. Bei folgenden Tumoren ist auch eine Darstellung der Läsionen mittels Octreoscan beschrieben worden: Paragangliom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Neuroblastom, Phäochromocytom, Hypophysenadenom, endokrine Neoplasmen der Lunge (kleinzelliges Karzinom), Meningiom, Mammakarzinom, Lympho-proliferative Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non Hodgkin-Lymphom). Auch sollte die Möglichkeit der Anreicherung in Bereichen mit erhöhten Konzentrationen von Lymphozyten (subakute Entzündungen) in Betracht gezogen werden.

Nach der Verabreichung

Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen der Patienten oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Der enge Kontakt mit Kindern und schwangeren Frauen sollten während der ersten 36 Stunden nach der Verabreichung beschränkt werden.

Besondere Warnhinweise

Eine paravasale Injektion ist zu vermeiden.

Bei Diabetikern, die hohe Insulindosen erhalten, kann die Verabreichung von Pentetreotid eine paradoxe Hypoglykämie durch die vorübergehende Hemmung der Glucagon Sekretion verursachen.

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

Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf eine Umweltgefährdung siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Behandlung mit Bleomycin kann eine fokale Lungenanreicherung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid verursachen. Bei parenteraler Ernährung können bei Applikation des Octreotids im Zentralkatheter Komplexbildungen mit Octreotid auftreten, weshalb davon abzuraten ist. Bisher sind keine wesentlichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt geworden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es bestehen keine verfügbaren Daten aus Studien an Tieren oder Menschen, um mögliche Risiken bei Schwangerschaft und Stillzeit einzuschätzen. Bekannt ist jedoch, dass Indium(¹¹¹In)-Chlorid die Plazenta passieren kann.

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es notwendig ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft grundsätzlich vorher ausgeschlossen werden. Solange nicht das Gegenteil bewiesen ist, ist bei jeder Frau, bei der die Regelblutung ausgeblieben ist, von einer Schwangerschaft auszugehen. Im Zweifelsfall (beim Ausbleiben einer Regelblutung, bei sehr unregelmäßiger Regelblutung, etc.) sollten dem Patienten alternative Therapien, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden (sofern solche zur Verfügung stehen), angeboten werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Octreoscan bei schwangeren Frauen vor. Untersuchungen mit Radionukliden bei schwangeren Frauen bedeuten auch eine Strahlenbelastung für den Fötus. Während einer Schwangerschaft sind nur unbedingt notwendige Untersuchungen durchzuführen, bei denen der zu erwartende Nutzen das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Stillzeit

Vor der Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels an einer stillenden Mutter sollte geprüft werden, ob die Untersuchung nicht auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann oder ob die Wahl eines Radiopharmakons wirklich die beste Untersuchungsmethode darstellt im Hinblick auf die Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch. Wenn die Anwendung als erforderlich erachtet wird, ist es nicht notwendig das Stillen einzustellen. Jedoch sollte enger Kontakt mit Kindern während der ersten 36 Stunden nach der Verabreichung beschränkt werden.

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

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

4.8. Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund der Verabreichung von Octreoscan treten gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) auf. Die gemeldeten Symptome wie Cephalaea, Hautreaktionen, Schwitzen, Nausea, Schwächegefühl deuten auf vasovagale Reaktionen und anaphylaktoide Arzneimittelwirkungen hin. Daher müssen Möglichkeiten zur Behandlung solcher Nebenwirkungen vorhanden sein.

Die Unterbrechung der Octreotid-Therapie als Vorbereitung zur Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, vor allem die Rückkehr der Symptome, die vor Beginn der Therapie zu beobachten waren.

Da die verabreichten Wirkstoffmengen sehr gering sind, liegen die Risiken der Anwendung im Wesentlichen bei der Strahlenexposition. Ionisierende Strahlen können Krebs und

Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität (von 220 MBq) dieses Arzneimittels bei 12 mSv liegt, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Unter besonderen klinischen Umständen können höhere Dosen gerechtfertigt sein.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die pharmazeutische Form (einzelne Patientendosis) macht eine versehentliche Überdosierung unwahrscheinlich. Die Ausscheidung von nicht-Rezeptor gebundenem Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid und von nicht-Peptidgebundenem Indium(¹¹¹In) über die Nieren kann durch die Verabreichung größerer Flüssigkeitsmengen verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, Tumorerkennung, (¹¹¹In)Indium-Verbindungen,
ATC Code: V09IB01 (¹¹¹In)Indiumpentetreotid

Octreoscan bindet sich an Somatostatin-Rezeptoren in Geweben, wo die Zelloberflächen solche Rezeptoren aufgrund der Krankheit in mehr als physiologischer Dichte enthalten. Bei einzelnen Patienten, bei denen die Erkrankung nicht zu erhöhter Rezeptordichte führte, ist die Szintigraphie mit Octreoscan nicht erfolgreich.

Bei Karzinoiden und GEP-Tumoren ist die Prävalenz erhöhter Rezeptordichte im Tumorgewebe im Allgemeinen sehr hoch.

Bisher wurden nur begrenzte Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkungen durchgeführt. Die hormonelle Aktivität *in vitro* beträgt ca. 10% der des natürlichen Somatostatins. Da die diagnostische Dosierung des Pentetreotides nur sehr gering ist, sind keine signifikant klinisch wirksamen Somatostatin-Effekte zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid wird von folgenden Organen aufgenommen: Leber (ca. 2% nach 24 Stunden) und Milz (ca. 2,5% nach 24 Stunden). Eine geringe Aufnahme in der Schilddrüse und in der Hypophyse kann auftreten.

Die Aufnahme in den Nieren (50% nach 6 Stunden, 85% innerhalb von 24 Stunden) ist zum Teil eine Reflektion der gleichzeitigen Ausscheidung durch den Harn, zum Teil ist sie jedoch auf die verzögerte Nierenausscheidung zurückzuführen.

Elimination

Ca. 80% (bzw. 90%) des intravenös verabreichten radiomarkierten Pentetreotids werden innerhalb von 24 Stunden (bzw. 48 Stunden) über die Harnwege ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Gallenblase und danach über den Darminhalt beträgt bei Patienten mit normaler Darmfunktion ca 2% der verabreichten Aktivitätsdosis. Bis zu 6 Stunden nach Verabreichung besteht die Radioaktivität im Urin hauptsächlich aus reinem Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid, danach werden erhöhte Mengen von nicht-Pentetreotidgebundener Aktivität ausgeschieden.

Halbwertszeit

¹¹¹In ist ein Zyklotron-Produkt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,8 Tagen zu stabilem Cadmium.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend oberhalb der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und somit nur eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung haben.

Untersuchungen des karzinogenen Potentials sowie des Pentetreotid-Einflusses auf die Fruchtbarkeit und die Embryotoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche A: Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Eisen(III)chlorid Hexahydrat.

Durchstechflasche B: Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, Inositol, Gentisinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Wichtige Unverträglichkeiten sind nicht bekannt.

Nach dem Ansetzen und der Markierung kann Octreoscan mit 0,9%-iger physiologischer Kochsalzlösung auf 2-3 ml verdünnt werden.

Die Injektionslösung sollte, um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, nicht mit anderen als unter Abschnitt 12. angegebenen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Verfalldatum der Durchstechflasche A und der Durchstechflasche B liegt 24 Stunden nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt (Kalibriertermin). Der Aktivitätsreferenzzeitpunkt und das Verfalldatum sind auf dem Etikett der Abschirmung (versiegelter Behälter) angegeben und erscheinen ebenfalls auf den jeweiligen Versandunterlagen.

Nach dem Ansetzen und der Markierung muss die Lösung innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Die Lösung darf nicht über 25°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Beide Durchstechflaschen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Lagerungsbedingungen sind nicht erforderlich, außer einer geeigneten Abschirmung der emittierten Strahlung.

Für Lagerungshinweise für die Lösung, siehe Abschnitt 6.3.

Bei Lagerung sind die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Octreoscan wird in zwei separaten Durchstechflaschen in einer Packung geliefert:

- Durchstechflasche A: 10 ml Quarz-beschichtete Typ I Glasdurchstechflasche mit einem Teflon- beschichteten Bromobutylgummistopfen und einer Bleiabschirmung, die 1,1 ml Indium(¹¹¹In)chlorid Lösung entsprechend 122 MBq zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt enthält.

Durchstechflasche B: 10 ml Typ I Glasdurchstechflasche verschlossen mit einem Bromobutylgummistopfen und orangefarbener Kunststoffkappe, die 10 Mikrogramm Pentetreotid enthält.

Die Durchstechflaschen dürfen nicht separat verwendet werden. Beide Durchstechflaschen sind mit einer Aluminiumbördelkappe versiegelt und in einer verschlossenen gefalteten Blechdose verpackt. In der Dose befindet sich eine Sterican-Luer-Lock-Nadel von 0,90 x 70 mm / 20G x 2 4/5, die für den Markierungsprozess zu verwenden ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radiopharmaka dürfen nur durch qualifizierte Personen, die im Besitz einer staatlichen Genehmigung für die Verwendung und den Umgang mit Radionukliden sind, angewendet werden.

Dieses Radiopharmakon darf nur durch berechtigte Personen in speziell dafür bestimmter klinischer Umgebung in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden.

Die Übernahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen örtlichen Behörden.

Radiopharmaka sind vom Anwender unter Berücksichtigung der Strahlenschutz- und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zuzubereiten.

Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den Erfordernissen der "Guten Pharmazeutischen Herstellungspraxis" zu treffen.

Die Inhalte der beiden Durchstechflaschen sind nur für die Verwendung der Herstellung einer Injektionslösung mit Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid vorgesehen und dürfen nicht direkt ohne vorherige Zubereitung dem Patienten verabreicht werden.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vorbereitung dieses Produktes die Unversehrtheit des Behältnisses beeinträchtigt ist, sollte es nicht verwendet werden.

Für Anweisungen zur Zubereitung des radioaktiven Arzneimittels siehe Abschnitt 12.

Die Verabreichung sollte in einer Weise erfolgen, die das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und der Strahlenbelastung der Anwender minimieren. Eine entsprechende Abschirmung ist verpflichtend.

Die Verabreichung von Radiopharmaka ist ein Risikofaktor für Dritte aufgrund der äußeren Strahlenbelastung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Anweisungen für die Abfallbeseitigung

Radioaktive Abfälle sind gemäß den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 4-00007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 1999
Datum der Verlängerung der Zulassung: 15. Juli 2004

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

11. DOSIMETRIE

Indium(¹¹¹In) ist ein Zyklotron-Produkt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium.

Emissionscharakteristika:

γ -Strahlen	171 keV (90%-ige Zerfallswahrscheinlichkeit)
γ -Strahlen	245 keV (94%-ige Zerfallswahrscheinlichkeit)
Röntgenstrahlen	23-26 keV

Die folgende Strahlendosimetrie beruht auf äußeren Messungen bei Menschen. Die Berechnungen erfolgten nach dem MIRD-System. Die Daten stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 106 und basieren auf folgenden Annahmen:

„Gemäß dem in der ICRP 106 beschriebenen biokinetischen Modell wird angenommen, dass intravenös angewendetes Indium(¹¹¹In)- Pentetreotid sofort in die Leber, Milz, Nieren und Schilddrüse aufgenommen wird, während der Rest im übrigen Körper homogen verteilt wird. Die anhand experimenteller Ergebnisse ermittelten Retentionswerte lassen sich am besten durch mono- oder biexponentielle Funktionen beschreiben. Die biokinetischen Daten wurden an Patienten mit Karzinoiden und endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts ermittelt. Die Aufnahme im Tumorgewebe jeden beliebigen Organs kann daher mit den publizierten Aufnahmewerten der Organe verrechnet werden. Der Hauptausscheidungsweg verläuft über die Nieren und in weniger als 2 % über die Faeces. Eine beobachtete Ausscheidung von 85 % nach 24 Stunden über die Harnwege deckt sich gut mit dem Modell. Eine geringe Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt ist in dem Modell nicht enthalten, da dieser Anteil an der absorbierten Dosis unter normalen Umständen vernachlässigbar gering ist.“

Organe	F _s	T _{1/2}	A	Ä _s /A ₀
Leber	0,06	2 h	0,40	2,59 h
		2,5 d	0,30	
		70 d	0,30	
Milz	0,05	2,5 d	1,00	2,30 h
Niere	0,06	2,5 d	1,00	2,76 h
Schilddrüse	0,001	2,5 d	1,00	2,76 min
Andere Organe und Gewebe	0,829	3 h 2,5 d	0,90	6,90 h
Blase	1,00			
Erwachsene ab 15 Jahre				1,63 h
10 Jahre				1,40 h
5 Jahre und 1 Jahr				54,3 min

- F_s fraktionierte Verteilung zu Organ oder Gewebe
T_{1/2} biologische Halbwertszeit für die Aufnahme oder Ausscheidung
a Anteil von F_s an der Aufnahme oder Ausscheidung mit der entsprechenden Halbwertszeit: Ein Minuszeichen entspricht der Aufnahme.
Ä_s/A₀ kumulierte Aktivität im Organ oder Gewebe pro Einheit der applizierten Aktivität

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Blase	0,2	0,25	0,37	0,46	0,56
Knochenoberfläche	0,027	0,033	0,05	0,075	0,14
Gehirn	0,0096	0,012	0,02	0,032	0,058
Brustdrüse	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Gallenblase	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Magendarmtrakt					
Magenwand	0,043	0,05	0,077	0,11	0,18
Dünndarm	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Kolon	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(Oberer Dickdarm	0,03	0,037	0,058	0,094	0,15)
(Unterer Dickdarm	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12)
Herz	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Nieren	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Leber	0,1	0,13	0,2	0,27	0,48
Lunge	0,023	0,03	0,044	0,067	0,12
Muskeln	0,02	0,026	0,038	0,056	0,10
Ösophagus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Ovarien	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Pankreas	0,072	0,088	0,13	0,2	0,32
Rotes Mark	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Haut	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059

	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Organ					
Milz	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Testes	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Thymus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Schilddrüse	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Uterus	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Sonstiges Gewebe	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Bei einer maximal empfohlenen Aktivität von 220 MBq liegt die effektive Dosis bei 12 mSv (bei einem Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht).

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid bindet spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren, so dass ein Zielorgan nicht bestimmt werden kann. Bei einer applizierten Aktivität von 220 MBq beträgt die absorbierte Dosis in den kritischen Organen Nieren, Leber und Milz jeweils 90, 22 und 125 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Zubereitung

Durch Zugabe des Inhalts von Durchstechflasche A (Indium(¹¹¹In)-Chlorid) zur Durchstechflasche B (lyophilisiertes Pentetreotid) wird Indium (¹¹¹In)-Pentetreotid gebrauchsfertig für die Injektion. Das Indiumchlorid wird mit Hilfe einer mit der Patientendosis mitgelieferten Sterican-Nadel (0,90 x 70) der Durchstechflasche entnommen. Entnahmen müssen unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden.

Nach der Markierung wird das Präparat 30 Minuten lang inkubiert und kann anschließend mit 2 – 3 ml 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, wenn ein größeres, leichter in einer Spritze zu handhabendes Volumen erwünscht ist.

Die Lösung muss klar und farblos sein. Eine kleine Probe des verdünnten Volumens kann für die im nächsten Absatz beschriebene Qualitätsanalyse verwendet werden.

Zum Ansetzen darf nur die im Behälter zusammen mit dem lyophilisierten Pentetreotid gelieferte Indium(¹¹¹In)-Chloridlösung verwendet werden.

Qualitätskontrolle

Die Analyse der Indium(¹¹¹In)-gebundenen Peptide gegen Indium(¹¹¹In)-gebundene nicht-peptidische Verbindungen kann auf Kieselgel-imprägnierten Glasfaserstreifen erfolgen. Es wird ein sorgfältig getrockneter Streifen von ca. 10 cm Länge und 2,5 cm Breite durch Markierung einer Startlinie bei 2 cm und weiteren Markierungen bei 6 und 9 cm vorbereitet. Es werden 5 bis 10 µl der markierten Lösung an der Startlinie aufgetragen und in frisch zubereiteter, mit HCl auf einen pH-Wert von adjustierter Natriumcitratlösung 0,1N entwickelt. Nach 2 – 3 Minuten hat die Front die 9 cm-Markierung erreicht. Der Streifen wird an der 6 cm-Markierung abgeschnitten und die Aktivität der beiden Hälften gemessen. Das nicht-Peptidgebundene Indium(¹¹¹In) bewegt sich mit der Front.

Anforderung: Das untere Ende des Chromatogramms sollte $\geq 98\%$ der Aktivität enthalten.

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

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und Apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung mit Umgang von radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.