

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TECEOS Trockenstechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 13 mg
Tetranatriumdihydrogenbutedronat.

Das Radioisotop ist nicht Bestandteil des Kits.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 3,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

Gefriergetrocknetes, weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach Markierung mit Technetium (^{99m}Tc) kann das Mittel für die Knochenszintigraphie angewendet werden, wobei Bereiche mit einer veränderten Osteogenese dargestellt werden.

Die häufigsten Indikationen für die Knochenszintigraphie sind:

- Nachweis und Lokalisation, nicht aber Artdiagnostik primärer benigner und maligner Tumoren der Knochen
- Konventionell radiologisch nicht erfassbare Frakturen (z. B. battered child, Marsch-, Stressfrakturen)
- Osteomyelitis
- Avaskuläre Nekrosen, Knocheninfarkte, Vitalität von Knochentransplantaten
- Arthritiden
- Algodystrophie (M. Sudeck)
- Unklare Knochenschmerzen
- Beurteilung des regionalen Knochenstoffwechsels vor einer Schmerztherapie mit osteotropen Radiopharmaka.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen und von autorisiertem Personal angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene

Die durchschnittliche, durch Einzelinjektion verabreichte Aktivität beträgt 500 MBq (300 – 700 MBq), bezogen auf einen Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 70 kg.

Nierenbeeinträchtigung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Aktivität erforderlich, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko besteht.

Patienten mit hoher Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist anhand der klinischen Erfordernisse und der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe sorgfältig abzuwägen.

Bei Kindern und Jugendlichen wird die anzuwendende Aktivität entsprechend den aktuellen Empfehlungen der „Paediatric and Dosimetry Committees“ der EANM (Dosage Card) ermittelt: siehe „^{99m}Tc MDP“.

Für Säuglinge unter 3 kg KG liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Radiomarkierung.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung rekonstituiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Zur Vorbereitung der Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildakquisition

Die kurz nach der Injektion (z. B. während des so genannten „3-Phasen-Knochenscan“-Verfahrens) erzielten Szintigramme geben nur teilweise die metabolische Knochenaktivität wieder. Die statische Spätphasenszintigraphie sollte frühestens 2 Stunden nach Injektion durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit einer Überempfindlichkeit oder anaphylaktischer Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktoiden Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und falls erforderlich eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente wie Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort griffbereit sein.

Individuelle Nutzen / Risiko - Analyse

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte auf jeden Fall auf das Minimum beschränkt werden, welches für den Erhalt der diagnostischen Information benötigt wird.

Zwischen einer vorhergehenden Szintigraphie mit anderen Technetium (^{99m}Tc)-markierten Substanzen und der Verabreichung von Technetium (^{99m}Tc) – butedronat muss eine Wartezeit von mindestens 2 Tagen eingehalten werden.

Nierenbeeinträchtigung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko vorliegen kann.

Patienten mit hoher Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich, da ein erhöhtes Strahlenexpositionsrisiko vorliegen kann. Dies muss bei der Berechnung der zu verabreichenden Aktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 11).

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Bei Säuglingen und Kindern ist die relativ höhere Strahlenbelastung der Epiphyse in den wachsenden Knochen besonders zu berücksichtigen.

Patientenvorbereitung

Patienten sollten vor der Untersuchung gut hydriert sein und aufgefordert werden, in den ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition zu vermindern.

Um eine Anreicherung des Tracers in der Muskulatur zu verhindern, sollte der Patient zwischen der Injektion und der Bildakquisition anstrengende körperliche Betätigungen unterlassen bis eine ausreichende Knochendarstellung erreicht ist.

Eine unbeabsichtigte oder versehentliche subkutane Verabreichung von Technetium (^{99m}Tc) - butedronat sollte vermieden werden, da perivaskuläre Entzündungen für Technetium (^{99m}Tc) – Diphosphonate beschrieben wurden.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt mit Säuglingen und schwangeren Frauen ist während 4 Stunden einzuschränken.

Besondere Warnhinweise

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

Vorsichtsmaßnahmen in Hinblick auf die Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen anderen Diphosphonaten sind folgende potentielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen:

Eine erhöhte Konzentration des Radiotracers außerhalb der Knochen wurde berichtet in Verbindung mit

- eisenhaltigen Substanzen,
- bei akuter Verabreichung von Diphosphonaten,
- verschiedenen Zytostatika und Immunsuppressiva,
- aluminiumhaltigen Antazida,
- Röntgenkontrastmitteln,
- Antibiotika,
- entzündungshemmenden Substanzen,
- Calciumgluconat-Injektionen,
- Heparin-Calcium und Gamma-Aminocapronsäure.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich ist, sind stets Informationen über eine mögliche Schwangerschaft einzuholen. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation sollte bis zum negativen Nachweis als schwanger betrachtet werden. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, falls die Blutungen sehr unregelmäßig sind usw.), sollten alternative Untersuchungsmethoden in Betracht gezogen werden, die keine ionisierende Strahlung beinhalten.

Schwangerschaft

Untersuchungen mit Radionukliden bei schwangeren Frauen beinhalten auch eine Strahlenbelastung für den Fötus. Daher sollten während der Schwangerschaft nur absolut unerlässliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der zu erwartende Nutzen das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Bei Verabreichung von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - butedronat bei Patienten mit normaler Knochenaufnahme beträgt die vom Uterus aufgenommene Dosis 4,41 mGy. Die Dosis ist bei Patienten mit hoher Knochenaufnahme und/oder schwer beeinträchtigter Nierenfunktion auf 2,03 mGy reduziert. Dosen über 0,5 mGy werden als potentielles Risiko für den Fötus betrachtet.

Stillzeit

Bevor ein radioaktives Arzneimittel bei einer stillenden Mutter angewendet wird, sollte in Erwägung gezogen werden, ob eine Verschiebung der Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit vertretbar ist und ob das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde unter Berücksichtigung, dass die Radioaktivität in die Muttermilch übertritt. In den Fällen, bei denen die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels unverzichtbar ist, muss das Stillen für mindestens 4 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Enger Kontakt mit Säuglingen ist während dieser Zeit einzuschränken.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr selten (<1/10 000)

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß den Systemorganklassen nach MedDRA klassifiziert.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention	Bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA-Konvention	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Sehr selten
	Pruritus	Sehr selten

In der Literatur liegen für ähnliche Diphosphonate Berichte von Hautröte (4-24 h p.i.) und Pruritus sowie von Hitzegefühl während der Injektion und von Übelkeit vor. Bei Teceos wurden solche Reaktionen nur sehr selten beobachtet (bei ungefähr 1 von 1 000 000 Anwendungen).

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 700 MBq bei 4,0 mSv liegt, sind diese unerwünschten Wirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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

Bei Verabreichung einer allfälligen Überdosis an Technetium (^{99m}Tc) - butedronat sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis wenn möglich dadurch reduziert werden, dass die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und Blasenentleerung beschleunigt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika für das Skelettsystem
ATC-Code: V09BA04

Bei den verwendeten chemischen Konzentrationen des Radiopharmakons und der Hilfsstoffe scheint Technetium (^{99m}Tc) - butedronat keine pharmakodynamischen Wirkungen zu haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

In den ersten Minuten nach der Injektion verteilt sich die Aktivität auf Abdomen und Nieren. Die fortschreitende Clearance aus diesen Kompartimenten ist aus der Konzentration der Aktivität im Skelettsystem ersichtlich. Die Clearance aus dem Blut lässt sich anhand einer Zweiphasenkurve mit einer Halbwertszeit von $T_1 = 15$ min und $T_2 = 100$ min beschreiben. Im Vergleich zu anderen Diphosphonaten zeigt Technetium (^{99m}Tc) - butedronat die geringste Proteinbindung im Plasma.

Unmittelbar nach der Injektion wird eine relativ hohe Aktivität im Plasma beobachtet, gefolgt von einer schnellen Blutclearance. Dieses Verhalten könnte auf einen Reabsorptionsprozess in den Nieren zurückzuführen sein.

Organaufnahme

Die Knochenszintigraphie ist eine empfindliche, aber unspezifische Diagnosemethode. Die Konzentration im Knochen ist abhängig von der Blutzufuhr und vom Ausmaß der Osteogenese.

Elimination

Im Vergleich zu anderen Diphosphonaten wird eine geringere Aktivität in den Harn ausgeschieden, dafür wird ein höherer Prozentsatz Technetium (^{99m}Tc) - butedronat im Skelett gespeichert, der seinen Höchstwert 1 Stunde nach der Injektion erreicht.

Danach bleibt dieser Wert über mehrere Stunden lang konstant. Der unveränderte Komplex wird durch die Nieren ausgeschieden. Ca. 1 Stunde nach der Injektion sind 30 % der verabreichten Aktivität durch den Harn ausgeschieden. Die Menge an unmarkiertem Butedronat innerhalb der empfohlenen Dosis hat keinen Einfluss auf den Ausscheidungsprozess. Die Ausscheidung über Leber und Darm ist äußerst gering.

Halbwertszeit

Bei gesunden Probanden wurde eine Ganzkörperretention von $40 \pm 4\%$ Technetium (^{99m}Tc) - butedronat gemessen. Dieser Wert erhöht sich bei weitverbreiteten Metastasen, primärem Hyperparathyreoidismus und Osteoporose.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Produkt ist nicht für regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt.

Mutagenitätsstudien sowie Langzeitstudien zur Karzinogenese wurden nicht durchgeführt.

Tiere nahmen keinen Schaden durch Verabreichung der Humandosis in Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien bei Ratten und Beagle-Hunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

N-(4-aminobenzoyl)-L-glutaminsäure, mononatriumsalz; Zinn(II)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

Auf keinen Fall darf eine kohlenhydrathaltige Lösung zur Verdünnung verwendet werden (z. B. Glucose, Lävulose) und ebenfalls darf die Injektion nicht über eine langsame Infusion - welche derartige Lösungen enthält - erfolgen. Wie bei anderen Diphosphonaten kann es in diesen Fällen zu einer massiven Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft der Untersuchung kommen, da die Knochenspeicherung zugunsten einer massiven Nierendarstellung drastisch abnimmt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

13 Monate

Nach der Radiomarkierung nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Kit nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und radioaktiv markierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung des Arzneimittels muss entsprechend den nationalen Anforderungen für radioaktive Arzneimittel erfolgen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche, farblos, Glasart I (Ph. Eur.) mit Gummistopfen und Aluminiumkappe verschlossen.

Packungsgröße: 5 Multidosis-Durchstechflaschen zu je 14,23 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel sind in einer Art und Weise zuzubereiten, welche den Anforderungen in Bezug auf Strahlenschutz und pharmazeutische Qualität entspricht. Entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen sind zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich zur Anwendung von Technetium (^{99m}Tc) – butedronat-Injektionslösung vorgesehen und darf ohne vorherige vorschriftsmäßige Zubereitung nicht direkt Patienten verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln, siehe Abschnitt 12.

Falls die Integrität dieser Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels nicht gewährleistet ist, darf diese nicht verwendet werden.

Die Verabreichung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der Anwender so gering wie möglich bleibt. Eine geeignete Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach der Markierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Injektionslösung (Ph. Eur.) muss das fertige Arzneimittel jedoch entsprechend abgeschirmt werden.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen einem Risiko durch externe Strahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes usw. aus. Daher müssen Strahlenschutzmaßnahmen gemäß nationalen Bestimmungen eingehalten werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CIS bio international
Member of Curium group
B.P. 32
91192 Gif sur Yvette CEDEX
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 4-00026

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.09.2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.06.2015

10. STAND DER INFORMATION

12/2017

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-Generators hergestellt und zerfällt unter Emission einer Gammastrahlung mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (^{99}Tc), das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Die folgenden Daten stammen aus den ICRP - Publikationen 53 und 80 für Phosphonate und wurden nach den folgenden Annahmen berechnet:

Die hauptsächliche Anreicherung erfolgt in den Knochen und in geringem Ausmaß in den Nieren. Die Ausscheidung erfolgt über das Nierensystem. Es wird davon ausgegangen, dass ein Bruchteil von 0,5 der injizierten Aktivität mit einer Halbwertszeit von 15 Minuten vom Knochen aufgenommen wird und dort mit Halbwertszeiten von 2 Stunden (0,3) und 3 Tagen (0,7) verbleibt. Bei Kindern erfolgt die Aufnahme überwiegend in die metaphysären Wachstumszonen.

Die Aufnahme in die Nieren wird mit 0,02 angegeben mit einer Verweildauer, die der des gesamten Körpers entspricht, mit Halbwertszeiten (partielle Retention) von 0,5 Stunden (0,3), 2 Stunden (0,3) und 3 Tagen (0,4).

In pathologischen Fällen kann es zu höherer Aufnahme und / oder längerer Verweildauer in den Knochen kommen, vor allem bei Nierenerkrankungen.

Die 24-Stunden-Ganzkörper-Retention, die normalerweise 30% beträgt, wurde bei Osteomalazie mit 40%, bei primärem Hyperparathyreoidismus mit 50%, bei der Paget-Krankheit mit 60% und bei der renalen Osteodystrophie mit 90% angegeben.

Für Berechnungen der absorbierten Dosis in pathologischen Fällen kann eine durchschnittliche Knochen-Aufnahme von 70% angenommen werden, ohne Ausscheidung.

Gemäß der ICRP-Publikation 80 werden vom Patienten folgende Strahlendosen absorbiert:

Strahlenexposition (normale Knochenanreicherung)

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0021	0,0027	0,0039	0,0058	0,011
Blase	0,048	0,060	0,088	0,073	0,13
Knochenoberfläche	0,063	0,082	0,13	0,22	0,53
Gehirn	0,0017	0,0021	0,0028	0,0043	0,0061
Brust	0,00071	0,00089	0,0014	0,0022	0,0042
Gallenblase	0,0014	0,0019	0,0035	0,0042	0,0067
Verdauungstrakt					
Magenwand	0,0012	0,0015	0,0025	0,0035	0,0066
Dünndarm	0,0023	0,0029	0,0044	0,0053	0,0095
Dickdarm	0,0027	0,0034	0,0053	0,0061	0,011
Oberer Teil des Dickdarms	0,0019	0,0024	0,0039	0,0051	0,0089
Unterer Teil des Dickdarms	0,0038	0,0047	0,0072	0,0075	0,013
Herz	0,0012	0,0016	0,0023	0,0034	0,006
Nieren	0,0073	0,0088	0,012	0,018	0,032
Leber	0,0012	0,0016	0,0025	0,0036	0,0066
Lungen	0,0013	0,0016	0,0024	0,0036	0,0068
Muskulatur	0,0019	0,0023	0,0034	0,0044	0,0079
Speiseröhre	0,0010	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Ovarien	0,0036	0,0046	0,0066	0,0070	0,012
Pankreas	0,0016	0,0020	0,0031	0,0045	0,0082
Rotes Knochenmark	0,0092	0,010	0,017	0,033	0,067
Haut	0,0010	0,0013	0,0020	0,0029	0,0055
Milz	0,0014	0,0018	0,0028	0,0045	0,0079
Hoden	0,0024	0,0033	0,0055	0,0058	0,011
Thymusdrüse	0,0010	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Schilddrüse	0,0013	0,0016	0,0023	0,0035	0,0056
Uterus	0,0063	0,0076	0,012	0,011	0,018
Sonstige Gewebe	0,0019	0,0023	0,0034	0,0045	0,0079
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0057	0,007	0,011	0,014	0,027

Die effektive Dosis beträgt 4,0 mSv nach intravenöser Gabe der maximal empfohlenen Dosis von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - butedronat beim Erwachsenen (mit einem Gewicht von 70 kg). Die absorbierte Dosis im Zielorgan (Knochen) beträgt dabei 44,1 mGy und im kritischen Organ (Blasenwand): 33,6 mGy.

Gemäß der ICRP Publikation 53 werden vom Patienten folgende Strahlendosen absorbiert:

Strahlenexposition (hohe Knochenanreicherung und/oder stark eingeschränkte Nierenfunktion)

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0035	0,0050	0,0072	0,011	0,021
Blasenwand	0,0025	0,0035	0,0054	0,0074	0,015
Knochenoberfläche	0,12	0,16	0,26	0,43	1,0
Brust	0,0021	0,0021	0,0032	0,0051	0,0096
Verdauungstrakt					
Magenwand	0,0026	0,0032	0,0051	0,0073	0,014
Dünndarm	0,0031	0,0038	0,0057	0,0085	0,016
Oberer Teil des Dickdarms	0,0029	0,0036	0,0053	0,0086	0,015
Unterer Teil des Dickdarms	0,0034	0,0042	0,0065	0,0096	0,018
Nieren	0,0030	0,0037	0,0056	0,0087	0,016
Leber	0,0027	0,0033	0,0049	0,0075	0,014
Lunge	0,0030	0,0037	0,0053	0,0081	0,015
Ovarien	0,0029	0,0041	0,0059	0,0089	0,016
Pankreas	0,0032	0,0040	0,0059	0,0089	0,016
Knochenmark	0,018	0,023	0,037	0,072	0,14
Milz	0,0026	0,0034	0,0051	0,0078	0,015
Hoden	0,0023	0,0027	0,0039	0,0060	0,011
Schilddrüse	0,0024	0,0037	0,0054	0,0083	0,014
Uterus	0,0029	0,0037	0,0054	0,0082	0,015
Sonstige Gewebe	0,0030	0,0036	0,0053	0,0081	0,015
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0082	0,011	0,017	0,028	0,061

Die effektive Dosis beträgt im Falle einer hohen Anreicherung im Knochen und/oder stark beeinträchtigter Nierenfunktion 5,7 mSv nach intravenöser Gabe von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc) - butedronat beim Erwachsenen (mit einem Gewicht von 70 kg). Die absorbierte Dosis im Zielorgan (Knochen) beträgt dabei 84 mGy und im kritischen Organ (Knochenmark): 12,6 mGy.

Bei dialysepflichtigen Patienten kann die Durchführung der Dialyse vor der Szintigraphie zur besseren Kontrastierung des Knochens gegenüber Weichteilen führen.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen auf keinen Fall geöffnet werden. Die Lösung sollte mit einer sterilen, abgeschirmten Einwegkanüle und –spritze oder einem zugelassenen automatischen Applikationssystem durch den Stopfen entnommen werden.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Herstellungsverfahren: Teceos ist ein Kit zur Herstellung einer Technetium (^{99m}Tc) - butedronat Injektionslösung, das ein steriles, pyrogenfreies, gefriergetrocknetes Produkt unter Vakuumatmosphäre enthält.

Das Produkt wird nach der Rekonstitution durch Zusatz einer sterilen, pyrogenfreien, isotonischen Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung verwendet. Durch die Rekonstitution entsteht eine Technetium (^{99m}Tc)-Tetranatriumdihydrogenbutedronat-Injektionslösung.

Eine Durchstechflasche aus dem Kit nehmen und in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.

Mit einer sterilen Spritze 2 bis 10 ml der sterilen und pyrogenfreien Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)- Lösung durch den Gummistopfen hindurch in die Durchstechflasche einbringen. Die Radioaktivität variiert in Abhängigkeit vom Volumen zwischen 370 und maximal 11100 MBq. Die Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung muss den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

Keine Belüftungsnadeln verwenden, da die Durchstechflasche unter Vakuum steht.

Ca. 5 Minuten lang schütteln.

Die somit erhaltene Technetium (^{99m}Tc) - butedronat Injektionslösung ist eine klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5.

Vor Gebrauch sind Klarheit der hergestellten Lösung, der pH-Wert, die Radioaktivität und das Gamma-Spektrum zu überprüfen.

Die Durchstechflasche sollte niemals geöffnet und muss innerhalb der Bleiabschirmung aufbewahrt werden. Die Lösung sollte unter aseptischen Bedingungen mit einer sterilen, bleiabgeschirmten Spritze durch den Stopfen entnommen werden.

Qualitätskontrolle

Die radiochemische Reinheit der finalen radiomarkierten Zubereitung kann nach einer der folgenden Verfahren getestet werden:

Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC) oder aufsteigende Papierchromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographie-Zubehör
Zwei mit Kieselgel beschichtete Glasfaserplatten (ITLC-SG), zuvor 10 Minuten lang bei 110 °C erhitzt und vor Verwendung auf Raumtemperatur abgekühlt.

Eine dünne Linie als „Startlinie“ 2 cm vom unteren Rand der Platten entfernt, markieren.
Eine feine Linie als „Fließmittelfrontlinie“ 15 cm von der „Startlinie“ entfernt, markieren.
2. Mobile Phasen
Fließmittel A: 1M Natriumacetatlösung
Fließmittel B: Methylethylketon
3. Chromatographiebehälter
2 Glasbehälter von geeigneter Größe mit dicht schließendem Deckel.
4. Sonstiges
Pinzetten, Spritzen, Nadeln, geeignetes Aktivitätsmessgerät.

Durchführung

1. Eine ausreichende Menge der entsprechenden mobilen Phase in die Behälter A und B geben.
2. Mit einer Spritze und Kanüle einen Tropfen der zu testenden Lösung auf die "Startlinie" jeder Platte auftragen. Zügig arbeiten, um einen Abbau der Lösung zu vermeiden.
3. Die Platten werden mit einer Pinzette in den jeweiligen Behälter eingebracht und dann der Deckel geschlossen. Das Lösungsmittel bis zur „Fließmittelfrontlinie“ wandern lassen.
4. Die Platten mit der Pinzette herausnehmen und an der Luft trocknen lassen.
5. Die Verteilung der Radioaktivität mit einem geeigneten Detektor bestimmen.

Die Radioaktivität jedes Flecks durch Peak-Integration messen.

Bei der mobilen Phase A beträgt der Rf des hydrolysierten (^{99m}Tc) 0.

Bei der mobilen Phase B beträgt der Rf von freiem (^{99m}Tc) 1.

6. Berechnungen

$$\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei } R_f 1}{\text{Gesamtradioaktivität der Platte B}} \times 100$$

$$\% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei } R_f 0}{\text{Gesamtradioaktivität der Platte A}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-DPD} = 100 \% - [\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Der Prozentsatz an Technetium (^{99m}Tc)-DPD muss mindestens 95 % betragen, der Prozentsatz an freiem (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen.

Aufsteigende Papierchromatographie

Materialien und Reagenzien

1. Chromatographiesysteme
Chromatographiesystem A:
Streifen A: Typ Whatman 31 ET
Mobile Phase A: 1M Natriumchloridlösung

Chromatographiesystem B:
Streifen B: Typ Whatman 1
Mobile Phase B: Methylethylketon

Eine dünne Linie als „Startlinie“ 2 cm vom unteren Rand der Papierstreifen entfernt, markieren. Eine dünne „Fließmittelfrontlinie“ 10 cm von der „Startlinie“ entfernt, markieren.

2. Chromatographiebehälter
Zwei Glasbehälter von geeigneter Größe mit dicht schließendem Deckel.
3. Sonstiges
Pinzetten, Spritzen, Nadeln, geeignetes Aktivitätsmessgerät

Durchführung

1. Eine ausreichende Menge der entsprechenden mobilen Phase in die Behälter A und B geben.
2. Mit einer Spritze und Kanüle einen Tropfen der zu testenden Lösung auf die „Startlinie“ jedes Papierstreifens auftragen. Zügig arbeiten, um einen Abbau der Lösung zu vermeiden.
3. Die Papierstreifen werden mit einer Pinzette in den Behälter mit der jeweiligen mobilen Phase eingebracht und dann der Deckel geschlossen. Das Lösungsmittel bis zur „Fließmittelfrontlinie“ wandern lassen.

4. Die Streifen mit der Pinzette herausnehmen und an der Luft trocknen lassen.
5. Die Verteilung der Radioaktivität mit einem geeigneten Detektor bestimmen.
Die Radioaktivität jedes Flecks durch Peak-Integration messen.

Beim chromatographischen System B beträgt der Rf von freiem (^{99m}Tc) 1, und beim chromatographischen System A beträgt der Rf des hydrolysierten (^{99m}Tc) 0.

6. Berechnungen

$$\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 1}}{\text{Gesamtradioaktivität des Papierstreifens B}} \times 100$$

$$\% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioaktivität des Flecks bei Rf 0}}{\text{Gesamtradioaktivität des Papierstreifens A}}$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-DPD} = 100 \% - [\% \text{ freies } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ hydrolysiertes } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Der Prozentsatz an (^{99m}Tc) -DPD muss mindestens 95 % betragen, der Prozentsatz an freiem (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen und der Prozentsatz des hydrolysierten (^{99m}Tc) sollte nicht über 2,0 % liegen.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflicht. Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.