



Radioaktives Arzneimittel

1. Bezeichnung des Arzneimittels

²²⁴SpondylAT®

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

2.1 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 ml Injektionslösung enthält zum Kalibrierungszeitpunkt 1 MBq [²²⁴Ra]Radiumchlorid.

2.2 Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Radium-224

Radium-224 ist ein Zerfallprodukt von Thorium-232. Es hat eine Halbwertszeit von 3,64 Tagen und zerfällt unter Emission von Alpha-Teilchen über mehrere Zwischenstufen (Radon-220, Polonium-216, Blei-212, Wismut-212, Polonium-212, Thallium-208) mit Aussendung weiterer Alpha-Teilchen sowie Beta- und Gammastrahlung zu stabilem Blei-208. Von den Folgeprodukten hat der Beta- und Gammastrahler Blei-212 mit 10,6 Stunden die längste Halbwertszeit. Die mittleren Reichweiten im Gewebe betragen für die Alpha-Teilchen 50 µm und für die Betastrahlung 8 mm.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

²²⁴SpondylAT® kann angewendet werden zur Behandlung starker Schmerzen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und nachgewiesenen Ossifikationsprozessen am Achsenskelett (Stadium II und III nach der klinisch-röntgenologischen Klassifizierung), bei denen eine konsequente und adäquate Schmerztherapie erfolglos war oder die Gabe von Analgetika und Antiphlogistika kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Beim Erwachsenen werden in wöchentlichen Abständen 10 intravenöse Injektionen mit einer Aktivität von jeweils 1 MBq empfohlen. Die kumulative Gesamtkomplexaktivität von 10 MBq darf nicht überschritten werden.

Eine besondere Dosierung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

Das Arzneimittel darf nur drei Stunden vor und drei Stunden nach dem Kalibriertermin angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

²²⁴SpondylAT® wird intravenös injiziert. Wegen der möglichen Gewebeschädigung ist sorgfältig darauf zu achten, dass das radioaktive Arzneimittel nicht aus dem Gefäß austritt und in das umgebene Gewebe gelangt. Nach Injektion von ²²⁴SpondylAT® sollte mit isotonischer Kochsalzlösung nachgespült werden.

Eine Kontamination durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität muss vermieden werden.

Da noch unzureichende Erkenntnisse über mögliche Spätschäden vorliegen, darf die Therapie mit insgesamt 10 MBq nur einmalig erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

²²⁴SpondylAT® darf nicht angewendet werden bei

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 20 Jahren oder bei nicht abgeschlossenem Knochenwachstum
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- frischen Frakturen (Einschränkung der Kallusbildung)
- schweren Lebererkrankungen
- akuten Infekten

Aufgrund der möglichen Verstärkung toxischer Effekte auf das Knochenmark darf ²²⁴SpondylAT® nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor eine das Knochenmark schädigende Behandlung durchgeführt wurde.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

²²⁴SpondylAT® darf nur in besonders begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergehen (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen).

Vor, während und nach der Therapie sind Kontrollen des Differentialblutbildes erforderlich. Die Kontrollen müssen wöchentlich vor jeder Anwendung über die gesamte Therapiedauer durchgeführt werden. Bei einem Abfall der Leukozyten unter 4.000/µl oder der Lymphozyten unter 500/µl oder der neutrophilen Granulozyten unter 1.000/µl muss die Therapie abgebrochen werden. Bei einem Abfall der Thrombozyten unter 50.000/µl oder einem Hb-Wert unter 9,0 g/dl ist die Therapie ebenfalls abzubrechen.

Wegen der nicht auszuschließenden Möglichkeit einer Schädigung des Knochenmarks und der langen Latenzzeit für das mögliche Auftreten einer Leukämie sind regelmäßige Blutbildkontrollen (3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr nach Therapieende und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen) durchzuführen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Der Umgang und die Anwendung unterliegen den Bestimmungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht eine Wechselwirkung mit Calcium, Phosphaten und Phosphonaten. Eine medikamentöse Therapie mit diesen Substanzen ist einige Tage vor der

²²⁴SpondylAT®-Therapie abzusetzen und darf bis zu 30 Tage nach der letzten ²²⁴SpondylAT®-Gabe nicht erfolgen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn es unerlässlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Menstruation ausgeblieben ist. Vor Beginn einer Therapie mit ²²⁴SpondylAT® muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Nuklearmedizinische Untersuchungen an Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten.

[²²⁴Ra]Radiumchlorid passiert die Plazenta und reichert sich im Skelett des Feten an. ²²⁴SpondylAT® darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Für Frauen im gebärfähigen Alter besteht eine relative Kontraindikation, da eine sichere Kontrazeption während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit ²²⁴SpondylAT® gewährleistet sein muss.

Untersuchungen zum Übertritt in die Muttermilch liegen nicht vor. Soll das Arzneimittel an eine stillende Mutter verabreicht werden, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sind nach Anwendung von ²²⁴SpondylAT® nicht zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

In den ersten Tagen der Therapie kommt es häufig zu einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik.

Eine Iridozyklitis kann während der Behandlung mit ²²⁴SpondylAT® gelegentlich auftreten. In diesem Fall ist die Behandlung mit ²²⁴SpondylAT® abzubrechen.

Selten tritt eine Schädigung des Knochenmarks mit Beeinträchtigung des blutbildenden Systems auf.

Selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsrötung, Urtikaria, Übelkeit, Fieber und Schüttelfrost sowie in Einzelfällen zu einem allergischen Schock kommen.

In Einzelfällen wurden vorübergehende Schädigungen des Leberparenchyms beobachtet.

In Einzelfällen traten kolikartige Beschwerden bei vorbestehender Urolithiasis auf.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten, darf die zu verabreichende Aktivität nicht höher bemessen werden als für den therapeutischen Erfolg erforderlich ist.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Das Risiko für die Entstehung von Malignomen muss berücksichtigt werden. Beim Men-

schen wurden insbesondere bei sehr hohen Dosen von Radium-224 erhöhte Inzidenzen für maligne Knochentumoren gefunden. Bei einem Beobachtungszeitraum von 25 Jahren und einer kumulativen Gesamtktivität von 10 MBq liegt das vermutete Risiko für die Entwicklung therapieinduzierter Knochentumoren bei 0,5 %, das Risiko für eine Leukämie bei 0,9 %.

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung besteht in einer unerwünscht hohen Strahlenexposition mit dem Risiko akuter toxischer Strahlenwirkungen. Weitere Injektionen von ²²⁴SpondylAT® dürfen nicht mehr verabreicht werden. Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, da es zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese kommen kann. Maßnahmen zur Reduzierung der Strahlenexposition sind nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: V 10

²²⁴SpondylAT® wird zur Therapie der Schmerzen bei Spondylitis ankylosans eingesetzt, wobei mit einer Schmerzreduktion erst nach mehreren Injektionen zu rechnen ist. Der Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Eine pharmakologische Wirkung des Zerfallsproduktes Blei-208 ist bei der geringen Substanzmenge nicht zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[²²⁴Ra]Radiumchlorid reichert sich als Calciumhomologon im Skelett an. Die Anreicherung korreliert mit der Intensität des Calciumstoffwechsels. Beim Erwachsenen konzentriert sich das Radionuklid im oberflächlichen Bereich des Knochens, also unter dem Endost und Periost, und in den Zonen des kompakten Knochens, die sich im Umbau befinden. Nach Injektion von Radium findet man nach 15 Minuten 8 % und nach 8 Stunden noch ca. 1,5 % im Blut. Die Anreicherung von Radium erfolgt vor allem in der Knochenoberfläche, die ca. 12 % nach 8 Stunden, 15,5 % nach einem Tag und 12 % nach 3 Tagen enthält. Im gesamten Organismus sind nach 8 Stunden ca. 92 %, nach 1 Tag 44 % und nach 3 Tagen ca. 25 % Radium enthalten.

Unter Berücksichtigung der physikalischen Halbwertszeit von 3,64 Tagen sind nach Injektion von 1 MBq [²²⁴Ra]Radiumchlorid folgende Aktivitäten enthalten:

Zeit	Aktivität im Blut (MBq)	Aktivität in der Knochenoberfläche (MBq)	Aktivität im Weichteilgewebe (MBq)	Aktivität im gesamten Körper (MBq)
15 min	0,0779	0,0007	0,8913	0,9702
45 min	0,0626	0,0193	0,8330	0,9165
2,4 h	0,0374	0,0583	0,6957	0,8046
7,5 h	0,0147	0,1093	0,4700	0,6009
1 d	0,0042	0,1283	0,2259	0,3682
3 d	0,0008	0,0676	0,0649	0,1418
10 d	0,0000	0,0037	0,0136	0,0200

Ein geringer Prozentsatz des injizierten [²²⁴Ra]Radiumchlorids reichert sich in den Augen an. Bei Mäusen betrug der Anteil 0,6–0,7 %. Bei bestimmten Krankheitszuständen wie frischen Frakturen, Morbus Paget, osteoblastischen Metastasen maligner Tumoren sowie im Wachstumsalter ist mit einer vermehrten Skeletteinlagerung von [²²⁴Ra]Radiumchlorid zu rechnen. Im Wachstumsalter führt [²²⁴Ra]Radiumchlorid zu einer Störung der enchondralen Ossifikation des wachsenden Knochens.

Radiumchlorid wird zum überwiegenden Teil mit den Faeces ausgeschieden. Nur eine geringe Menge (ca. 5 %) wird mit dem Urin ausgeschieden.

Bei der Pharmakokinetik von [²²⁴Ra]Radiumchlorid müssen von den nachfolgenden radioaktiven Zerfallsprodukten Blei-212 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 10,6 Stunden und Bismut-212 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 60,5 Minuten berücksichtigt werden.

Blei-212 wird vorzugsweise in den Erythrozyten, in Knochenmark, Milz und Leber gespeichert.

Bei Kaninchen wird das im Knochen entstehende Blei-212 zum Teil wieder freigesetzt und an Erythrozyten sowie in Leber und Milz gebunden. Sondenmessungen sowie Aktivitätsbestimmungen im Blut und Urin bei Patienten weisen auf eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen hin.

Für Bismut-212 wird eine höhere Anreicherung in den Nieren beschrieben.

Bei schweren Leberschäden muss mit einer verzögerten Ausscheidung von [²²⁴Ra]Radiumchlorid gerechnet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich der toxischen Wirkung von [²²⁴Ra]Radiumchlorid sind die chemische und die strahlungsbedingte Toxizität zu berücksichtigen. Akute chemisch-toxische Schäden sind bei der geringen Substanzmenge nicht zu erwarten. Für das stabile Endprodukt Blei-208 wurde tierexperimentell bei Mäusen als niedrigste toxisch wirksame Dosis 20 mg pro kg Körpergewicht für intravenös injiziertes Bleichlorid ermittelt. Die gesamte applizierte Bleimenge einer üblichen zehnwöchigen Therapie liegt bei etwa 2 Nanogramm und damit um den Faktor von > 10⁹ niedriger.

In Tierversuchen (Hund) wurde nachgewiesen, dass bei sehr hohen Dosen wegen der α-Strahlung innere Blutungen (Hämorrhagien) ausgelöst werden können, denen eine

starke Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten vorausgeht (siehe Vorsichtsmaßnahmen).

An Kaninchen konnte festgestellt werden, dass [²²⁴Ra]Radiumchlorid die Plazenta passiert und sich in den Ossifikationszentren des Fetus anreichert. Bei trächtigen Kaninchen kam es nach [²²⁴Ra]Radiumchlorid-Verabreichung zu Frühgeburten. Ein Abort erfolgte nicht. Es ist davon auszugehen, dass [²²⁴Ra]Radiumchlorid in die Muttermilch übertritt. Untersuchungen liegen hierzu nicht vor.

In Tierversuchen mit wachsenden Kaninchen waren nach Gabe von [²²⁴Ra]Radiumchlorid über 10–16 Wochen Gewicht und Längenwachstum vermindert. Durch verminderten Calciumeinbau in den Knochen kam es zu Spontanfrakturen.

Zum Einfluss auf die Fertilität liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen bei jungen Kaninchen zeigten keine Verzögerung der Geschlechtsreife. Es wurde auch keine Beeinträchtigung der Keimdrüsenfunktion festgestellt.

Radium-224 hat sich vor allem bei hohen Dosierungen in Tierversuchen und epidemiologischen Studien als kanzerogen erwiesen. Veränderungen im Erbgut (Mutationen) werden als Ursache für diese Wirkung angesehen. Beim Menschen wurden insbesondere erhöhte Raten an Osteosarkomen (bei hohen Dosierungen) und Leukämien beobachtet.

5.4 Strahlenexposition

Unter Berücksichtigung der Strahlenexposition auch durch die nachfolgenden Zerfallsprodukte und des Stoffwechsels werden für den Menschen (70 kg) folgende Werte angegeben (Quelle: K. Henrichs 2000, Daten noch nicht publiziert):

Organ	Äquivalentdosis pro verabreichter Aktivität (mSv/MBq)	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)
Knochenoberfläche	9560,0	478,0
Rotes Knochenmark	928,0	46,4
Leber	283,0	14,2
Unterer Dickdarm	205,0	10,3
Nieren	144,0	7,2
Oberer Dickdarm	101,0	5,1
Ovarien	68,6	3,4
Hoden	67,9	3,4
Milz	67,9	3,4
Harnblase	46,4	2,3
Dünndarm	46,2	2,3
Uterus	46,0	2,3
Gallenblase	45,9	2,3
Nebennieren	45,9	2,3
Herz	45,8	2,3
Muskeln	45,8	2,3
Gehirn	45,8	2,3
Magen	45,8	2,3
Pankreas	45,8	2,3

Brust	45,7	2,3
Haut	45,7	2,3
Thymus	45,7	2,3
Schilddrüse	45,7	2,3
Ösophagus	45,7	2,3
Lunge	40,5	2,0
Effektive Dosis pro verabreich- ter Aktivität (mSv/MBq)	274,0	13,7

Nach Injektion der maximalen empfohlenen Aktivität von 10 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Erwachsenen (70 kg) 2,74 Sv. Die Strahlendosis für die höchst exponierten Organe Knochenoberfläche, rotes Knochenmark, Leber und unterer Dickdarm betragen 95,6 Sv; 9,38 Sv; 2,83 Sv und 2,05 Sv.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Calciumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

²²⁴SpondylAT® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da über die hieraus eventuell resultierende Beeinträchtigung der Qualität der Injektionslösungen keine Erfahrungen vorliegen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Stunden nach dem Kalibriertermin. Das Arzneimittel ist zum Anwendungszeitpunkt kalibriert.

Es soll frühestens 3 Stunden vor und spätestens 3 Stunden nach dem auf der Packung angegebenen Kalibrierzeitpunkt appliziert werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Lagerung darf nur im Originalbehältnis oder einer entsprechenden Abschirmung erfolgen. Die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials sind einzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Flip-off-Kappe und Einlegscheiben aus Chlorbutylgummi.

1 Durchstechflasche mit 1 ml Lösung pro Packung. Gesamtaktivität im Behältnis: 1 MBq.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Das Präparat ist unter aseptischen Arbeitsbedingungen einzusetzen.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln ist aufgrund der Strahlung sowie möglicher Kontamination durch Verschütten von Urin und Erbrochenem ein Risikofaktor für Dritte. Die Maßnahmen der Strahlenschutzverordnung sowie der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin sind deshalb zu beachten.

Nach Gebrauch sind sämtliche Materialien, die in Zusammenhang mit der Präparation und Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln verwendet wurden, zu dekontaminieren oder als radioaktive Reststoffe zu behandeln. Radioaktive Reststoffe einschließlich nicht verwendeter radioaktiver Arzneimittel sowie die Ausscheidungen von Patienten

sind gemäß den gesetzlichen Vorschriften und Auflagen zu entsorgen.

7. Name/Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens

Altmann Therapie GmbH & Co. KG
Gesellensteig 15
38229 Salzgitter

8. Zulassungsnummer

46630.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung

23. Oktober 2000

10. Stand der Information

07. 11. 2000

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin