

Fachinformation

## **Sulfure de Rhénium $^{186}\text{Re}$** , RE-186-MM-1, Cis bio international

Kolloidale Suspension zur lokalen Injektion

### **Zusammensetzung**

#### *Wirkstoff*

Rhenii ( $^{186}\text{Re}$ ) sulfidum

#### *Hilfsstoffe:*

Gelatina, Antiox.: E 300, Aqua q.s. ad suspensionem pro 1 ml.

### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Ein Milliliter der kolloidalen Suspension enthält:

Rhenium-Sulfid [ $^{186}\text{Re}$ ]  $\text{Re}_2\text{S}_7$       148-370 MBq am Datum der Eichung

Ascorbinsäure	7 mg
Natriumhydroxid	qs      pH 3,5-5,5
Salzsäure	qs      pH 3,5-5,5
Gelatine vom Schwein	qs      Stabilisator
Wasser für Injektionszwecke	qsp 1 ml

Sterile kolloidale Suspension ohne Konservierungsmittel

Reinheit des Radionuklids	$\geq 99\%$ $^{186}\text{Re}$ , $\leq 1\%$ $^{188}\text{Re}$ und $^{184}\text{Re}$
Radiochemische Reinheit	$> 95\%$
Mittlere Partikelgrösse	zwischen 50 und 500 nm
Gehalt an löslichen Komplexen	$\leq 1\%$

pH	3,5-5,5
Eichdatum	Siehe Lieferschein und Etiketle auf den Flacons
Verfalldatum	10 Tage nach Herstellungsdatum

### **Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten**

Synoviorthese der mittleren und grossen Gelenke bei Patienten, die auf eine lokale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ansprechen, insbesondere bei Mono- oder Oligoarthritis im Rahmen chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen, vor allem rheumatoider Arthritis; bei Hämophilie-bedingter Arthropathie und chronischer Arthropathie durch Chondrokalzinose.

### **Dosierung / Anwendung**

Streng intra-artikuläre Applikation

Die applizierte Aktivität beträgt im Allgemeinen:

- 74 MBq für Schulter, Ellbogen, Hand- und Sprunggelenk
- 111 MBq für die Hüfte

Es ist möglich, mehrere Synoviorthesen gleichzeitig oder hintereinander durchzuführen, sofern eine Gesamtdosis von 555 MBq beim einzelnen Patienten nicht überschritten wird.

Bei ungenügender oder fehlender Wirksamkeit kommt eine erneute Injektion nicht vor Ablauf von mindestens 6 Monaten in Betracht.

### *Anwendungsweise*

Die Injektion muss streng intra-artikulär erfolgen, um eine Radionekrose durch Rückfliessen des radioaktiven Produkts aus der Punktionstelle zu vermeiden. Eine arthrographische Kontrolle sowie streng aseptische Bedingungen sind unerlässlich.

Es wird empfohlen, die Injektion wie folgt vorzunehmen:

- Vollständige Entleerung eines etwa vorhandenen Gelenkergusses.
- Lokalanästhesie, z.B. mit 1% oder 2% Xylocain.

- Intra-artikuläre Injektion der kolloidalen Suspension von Rheniumsulfid [ $^{186}\text{Re}$ ] – REMM-1.
- Vor dem Zurückziehen der Kanüle injiziert man ein wasserlösliches Glukokortikoid (z.B. Kortisonacetat oder Prednisolonacetat) ins Gelenk, um die lokale Entzündung und synoviale Permeabilität zu verringern und gleichzeitig die Kanüle zu spülen, damit es nicht zum Rückfliessen des radioaktiven Produkts und lokaler Radionekrose kommt. Das Spülen der Kanüle kann auch mit physiologischem Serum erfolgen. Für die Dosierung des Kortikosteroids ist die Fachinformation des verwendeten Präparats massgeblich.
- Um die extra-artikuläre Diffusion des Isotops zu begrenzen, erfolgt eine Ruhigstellung des Gelenks während 3 Tagen und zwar an der oberen Gliedmasse durch Schienung und an der unteren Gliedmasse mittels Bettruhe.

Erfolgte die intra-artikuläre Injektion unter guten Bedingungen, so überschreitet der Anteil der Gesamtdosis, welcher in den extra-artikulären Raum diffundiert, 10% nicht (siehe "*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*").

## Dosimetrie

Theoretisch lässt sich die vom Zielorgan – der Synovialmembran – aufgenommene Dosis berechnen. Die absorbierte Dosis hängt nicht nur vom Radioisotop und der applizierten Radioaktivität ab, sondern auch von der Grösse und Form des Gelenks sowie der synovialen Oberfläche. Die radioaktiven Partikel werden in den ersten Stunden nach der Injektion von der Synovialis aus der Gelenkflüssigkeit aufgenommen und die Art Ihrer Verteilung ist bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich (siehe "*Pharmakokinetik*").

Die absorbierten Dosen können mit Hilfe der untenstehenden Dosimetrietabelle abgeschätzt werden. Diese absorbierten Dosen wurden mit Hilfe einer Modellisierung (OLINIDA/ICRP 53) geschätzt.

**Tabelle 1:** Von den Organen absorbierte Dosen ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$  injiziert) und effektive Dosis ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  injiziert)

Zielorgan	Absorbierte Dosis $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ /% Diffusion	Absorbierte Dosis nach Injektion von 74 MBq und mit Diffusion von 10% mGy
Milz	137	101
Leber	92,5	68
Knochenmark	15,9	11.8
Knochenoberfläche	9,86	7.3
Uterus	0,21	0.15

Ovarien	0,22	0.16
Testes	0,18	0.13
Nieren	0,41	0.31
Andere Organe	<1	<0.74
Gesamter Körper	3,48	2.6
	<b>µSv/MBq/% Diffusion</b>	<b>mSv</b>
<b>Effektive Dosis</b>	10,2	7.5

Nach intra-artikulärer Injektion von 74 MBq beträgt bei Annahme einer 10 %-igen extra-artikulären Diffusion die effektive Dosis bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 7,5 mSv (10,2 µsv/MBq/% extra-artikuläre Diffusion, siehe Tabelle 1).

Bei Injektion in das Hüftgelenk führt die vom kolloidalen Rheniumsulfid (<sup>186</sup>Re) herrührende Gammastrahlung aufgrund ihrer anatomischen Nähe zu einer Bestrahlung der Gonaden. Nach Injektion von 111 MBq beträgt bei Annahme einer 10 %-igen extra-artikulären Diffusion die effektive Dosis bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 11,8 mSv (10,2 µsv/MBq/% extra-artikuläre Diffusion). Diese Dosis entsteht durch die zusätzliche Bestrahlung der Gonaden aufgrund der Gammastrahlung aus der Hüfte bei Anwendung des biologischen Gewichtungsfaktors gemäss ICRP60 (siehe Tabelle 2).

Die Bestrahlung der regionalen Lymphknoten variiert in Abhängigkeit von der in den Lymphkreislauf entwichenen Aktivitätsmenge und der Anzahl der Lymphknoten, die die Radioaktivität fixiert haben. Die Bestrahlung kann daher bei einer intra-artikulären Injektion von 111 MBq Rheniumsulfid (<sup>186</sup>Re) und einer 3%-igen Fixierung in den Lymphknoten von 78 Gy (ein fixierender Lymphknoten) bis 20 Gy (4 fixierende Lymphknoten) variieren.

**Tabelle 2:** Von den Organen absorbierte Dosen (µGy/MBq injiziert) und effektive Dosis (µSv/MBq injiziert) nach Injektion in das Hüftgelenk.

Zielorgan	Absorbierte Dosis µGy/MBq /% Diffusion	Absorbierte Dosis nach Injektion von 111 MBq und mit 10% Diffusion unter Berücksichtigung der zusätzlichen Gammastrahlung der Gonaden ausgehend vom Hüftgelenk mGy
Milz	137	152
Leber	92,5	103
Knochenmark	15,9	17,6
Knochenoberfläche	9,86	10,9
Uterus	0,21	0,23
Ovarien	0,22	2,8
Testes	0,18	2,8
Nieren	0,41	0,46
Andere Organe	<1	<1,1
Gesamter Körper	3,48	3,9
	<b>µSv/MBq/% Diffusion</b>	<b>mSv</b>
<b>Effektive Dosis</b>	10,2	11,8

Im schlimmsten Fall könnte ein Verzicht auf eine Ruhigstellung des behandelten Gelenks zu einer Bestrahlung der regionalen Lymphknoten führen, die mit der im behandelten Gelenk beo-

bachteten Bestrahlung identisch ist, was eine relativ starke Bestrahlung der Lymphozyten bewirken würde.

### **Kontraindikationen**

- Jegliche nicht intra-artikuläre Injektion
- Infektiöse Arthritis
- Ruptur einer Synovialzyste
- Kinder und Jugendliche vor dem Verschwinden des Epiphysenfugenknorpels
- Schwangerschaft
- Stillzeit

In der Hüfte ist wegen der Möglichkeit einer Hüftkopfnekrose nach lokaler Injektion unabhängig vom verwendeten Präparat die Kombination von Rhenium-186-Sulfid mit einem mikrokristallinen Retard-Kortikoid wie Triamcinolon-Hexacetonid kontraindiziert. Derartige Kortikoide können zu einem entzündlichen Schub mit Gelenkerguss, ischämischer Drosselung und Durchblutungsstörung des Caput femoris führen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Die Verabreichung eines Radiopharmakons an Patienten ist dem nuklearmedizinisch ausgebildeten Arzt vorbehalten. Untersuchungen oder Behandlungen sind nur angezeigt, wenn der erwartete Nutzen grösser ist als das Risiko durch die Strahlenexposition. Das gilt vor allem für junge Menschen und stillende Mütter. In jedem Fall sind bei der Applikation die Vorschriften des Strahlenschutzes strikt zu befolgen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollen Untersuchungen oder Behandlungen unter Verwendung radiopharmazeutischer Präparate möglichst innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Menstruation erfolgen und eine Schwangerschaft zuvor ausgeschlossen werden.

Die extra-artikuläre Diffusion des Radiopharmakons ist das Hauptrisiko der Synoviorthesen, da sie zur Bestrahlung entfernter Gewebe, insbesondere von lymphatischen Organen und Gonaden, führen kann. Durch die gleichzeitige intra-artikuläre Applikation von Kortikoiden (siehe auch "*Kontraindikationen*") wird die extra-artikuläre Diffusion stark verringert, ebenso durch Ruhigstellung während 3 Tagen: strenge Bettruhe bei einem behandelten Gelenk im Bereich

der unteren Extremitäten, Schienung im Bereich oberen Extremitäten. Allerdings liegen bis heute keine quantitativen Daten zur Verminderung der extra-artikulären Diffusion des Isotops vor.

Eine extra-artikuläre Diffusion bis zu 10% der injizierten Dosis oder noch mehr ist ausnahmsweise möglich, doch überschreitet sie normalerweise 2-3% nicht. Das ist weniger als die Lymphozytenmigration, die als potenziell gefährlich gilt.

Bei jungen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter darf das Präparat nur bei zwingender Indikation verwendet werden, nach Fehlschlagen aller Behandlungen ohne radioaktive Substanzen und kritischer Beurteilung des potenziellen Risikos im Verhältnis zum erwarteten Nutzen.

#### *Risiko für das Auftreten von Krebs oder Leukämie*

Für Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid REMM-1 ist bis heute kein karzinogenes Risiko nachgewiesen. Da die mit diesem Präparat durchgeführten Synoviorthesen zu anderen Synoviorthesen, z.B. mit Yttrium-90, hinzukommen können, sollte die Zahl der behandelten Gelenke auf das strikte Minimum beschränkt werden (siehe "*Dosierung / Anwendung*").

#### **Interaktionen**

Chelatbildner wie EDTA, die z.B. in bestimmten Kontrastmitteln enthalten sind, können Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid aus der kolloidalen Form verdrängen. Deshalb wird nach lokaler Injektion eines derartigen Präparats ein Intervall von 8 Tagen empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob die Applikation anderer Substanzen gleichzeitig mit der Injektion der kolloidalen Suspension des Isotops, oder kurze Zeit vorher oder nachher, die Eigenschaften der Suspension ändert. Vorsichtshalber sollte man derartige Kombinationen vermeiden, ausser wenn das Behandlungsziel es erfordert.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit**

##### *Schwangerschaft:*

Die Erfahrungen bei Mensch und Tier weisen auf ein fötales Risiko bei der Anwendung dieses Arzneimittels hin. Das Risiko bei der Schwangeren übersteigt bei weitem den möglichen Nut-

zen. Dieses Arzneimittel ist bei Frauen, die schwanger sind oder werden können, kontraindiziert. Bei ihnen sind andere Behandlungsmethoden ohne ionisierende Strahlen zu bevorzugen.

Erweist sich bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Synoviorthese als unerlässlich, so ist vor Anwendung des Radiopharmakons und während mehrerer Monate nach der Behandlung für eine zuverlässige Kontrazeption zu sorgen.

Wird das Präparat aus Versehen während der Schwangerschaft, vor allem zu Beginn, angewendet, so ist die Patientin über das mit einer Fortsetzung der Schwangerschaft verbundene Risiko zu informieren.

#### *Stillen:*

Vor Verabreichung dieses Präparats an eine Frau, die weiterhin stillen möchte, sollte man abwägen, ob sich die Behandlung bis nach dem Ende der Stillzeit verschieben lässt. Erweist sich die Synoviorthese bei einer stillenden Frau als unumgänglich, so ist abzustillen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Während der notwendigen Ruhigstellung der Gliedmasse mittels Schienen oder Bettruhe für drei Tage nach der Applikation des Präparats ist das Führen eines Fahrzeugs und die Arbeit an Maschinen ausgeschlossen. Nach dieser Frist ist nicht zu erwarten, dass Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ] die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt, doch kann diese Fähigkeit durch das Grundleiden eingeschränkt sein.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen nach Synoviorthese mit einer kolloidalen Suspension von Sulfure de Rhénium [ $^{186}\text{Re}$ ] REMM-1 sind wie folgt:

Häufig (bis zu 40% der Fälle) kommt es einige Stunden oder Tage nach der Synoviorthese zu entzündlichen Schüben im behandelten Gelenk. Sie können mit Analgetika oder nicht steroidalen Entzündungshemmern behandelt werden.

Eine Hautnekrose oder schwärzliche Pigmentierung von Korium und Epidermis an der Injektionsstelle beobachtet man bei ungefähr 1% der Patienten. Sie entsteht wahrscheinlich durch Zurückfliessen von radioaktivem Material nach der Injektion, oder Injektion in unmittelbarer Nähe einer Lücke infolge Synovialbiopsie oder Arthroskopie. In einigen Fällen zeigte sich eine Infiltration der Streckmuskeln am Handgelenk mit Sklerose.

In ungefähr 3% der Fälle tritt eine vorübergehende Temperaturerhöhung innerhalb 24 Stunden nach der Synoviorthese auf.

Vereinzelt wurden allergische Reaktionen berichtet.

Die Injektion radioaktiver Kolloide verursacht manchmal Schmerzen.

Nur ausnahmsweise kommt es zu Gelenkinfektion im Anschluss an eine Synoviorthese.

In ungefähr 1,4% der Fälle wurden segmentale Ödeme des Unterarms nach Synoviorthese des Handgelenks mitgeteilt. Sie scheinen einer Blockade des Lymphstroms zu entsprechen und es ist schwierig festzustellen, ob das Ödem mit den Radioisotopen oder mit der Kontrastmittel-Arthrographie zusammenhängt.

*Risiko des Auftretens von bösartigen Tumoren oder Leukämie:*

*Siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen".*

## **Überdosierung**

Bei Anwendung des Präparats gemäss obigen Empfehlungen ist eine Überdosierung praktisch ausgeschlossen.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung erfolgt die physiologische Elimination des Isotops sehr langsam und es gibt keine Möglichkeit, sie zu beschleunigen.

## Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code: V10AX05

### Physikalische Eigenschaften

Rhenium 186, das durch Bestrahlung von mit Rhenium 185 angereicherterem metallischem Rhenium gewonnen wird, oxidiert in einer konzentrierten Lösung von Wasserstoffsuperoxid zu  $\text{Re}_2\text{O}_7$ . Dieses wird durch Zugabe von Wasser in Perrheniumsäure umgewandelt, dann in Rheniumsulfid  $^{186}\text{Re}$  überführt, indem man Schwefelwasserstoff in ein Tauchbad der Perrheniumsäure einleitet, das mit dem gleichen Volumen von 60 mg/ml Gelatine aufgefüllt wurde. Hat sich das Kolloid gebildet, so verdrängt man mittels Stickstoffstrom den Schwefelwasserstoff aus dem Tauchbad, um die Reaktion zu stoppen. Nun wird das pH auf 4,5 eingestellt und die kolloidale Lösung über einen Anionen-Austauscher geleitet, um die verbliebene Perrheniumsäure zu entfernen. Nach Zugabe von Ascorbinsäure zwecks Stabilisierung des Kolloids wird das pH erneut eingestellt.

Rhenium 186 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 3,7 Tagen unter Abgabe von Beta-Strahlen, einer maximalen Energie von 0,98 MeV und schwacher gamma-Strahlung (137 keV).

Die für Rhenium-186 charakteristischen Strahlen sind:

Strahlenart	Energie (keV)	Intensität (%)
$\beta^-$	939,4	21,5
$\beta^-$	1076,6	71,6
$\gamma$	137	9,4

Zerfall von Rhenium,  $T_{1/2} = 3,7$  Tage

Tage	Zerfallfaktor
1	0,832
2	0,692
3	0,576
4	0,479
5	0,399

### *Pharmakodynamik*

Bei den klinisch verabreichten Mengen, einer einzigen Injektion von 74 bis 111 MBq Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid, sind keine pharmakologischen Nebenwirkungen zu erwarten; die biologische Wirkung des Präparats ist durch die Betastrahlung des Isotops bedingt.

Die mittlere Eindringtiefe beträgt 1,2 mm (maximal 3,7 mm) in Weichteilgeweben und 1,0 mm (maximal 3,1 mm) im Knorpel.

Die Wirkungsweise der radioaktiven Kolloide auf Gelenkergüsse ist nur teilweise aufgeklärt. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Kolloide nach ihrer intra-artikulären Injektion von oberflächlichen Synovialzellen aufgenommen werden. Unter dem Einfluss der Strahlung kommt es ab dem ersten Tag zur Nekrose der oberflächlichen Schicht der Synovialmembran. Nach mehreren Monaten zeigt sich eine Fibrose der Synovialis, wobei im entzündeten und infiltrierten Gewebe die Grösse und Zahl der synovialen Fransen sowie die Dicke der benachbarten Schichten abnimmt. Dennoch können entzündete Bereiche persistieren, was zur Bildung einer Neo-Synovialis mit oder ohne weiterbestehende, abgeschwächte Synovitis führt.

Diese histologische Entwicklung verläuft parallel zur allmählichen Rückbildung der klinischen Zeichen einer Gelenkentzündung.

### **Pharmakokinetik**

Beim Menschen ist die Verteilung der Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid Partikel individuell sehr verschieden, weil sie nicht nur von der Partikelgrösse abhängt, sondern auch von Grösse und Form des Gelenks und der Synovialoberfläche. Bis heute verfügt man weder beim Tier noch beim Menschen über weitere pharmakokinetische Daten. Berücksichtigt man aber das beim Tier nachgewiesene Verhalten von Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid einerseits und seine Halbwertszeit von 3,7 Tagen andererseits, so ist beim Menschen ein längeres Verweilen des Isotops, wahrscheinlich in der Grössenordnung von mehreren Wochen, zu erwarten.

### **Präklinische Daten**

Bei der Maus beträgt die  $DL_{50}$  von Rhenium [ $^{186}\text{Re}$ ]-Sulfid bei intravenöser Verabreichung 1,5 mg/kg und die  $DL_{100}$  ist 1,7 mg/kg.

Es wurden keine Untersuchungen zum mutagenen oder kanzerogenen Potenzial oder zur foetalen Toxizität durchgeführt. Derartige Effekte sind allerdings in der Klinik wenig wahrscheinlich, da das Präparat nur für eine einzige intra-artikuläre Injektion verwendet wird.

## **Sonstige Hinweise**

- *Strahlenschutz*

Die Verabreichung radioaktiver Substanzen beim Menschen ist in der Strahlenschutzverordnung geregelt (jeweils aktuelle Fassung).

Radiopharmazeutische Präparate dürfen nur von ermächtigten Personen in den behördlich genehmigten Institutionen verordnet, verwendet und verabreicht werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Verwendung, weiterer Transport und Beseitigung erfordern die vorherige Genehmigung des Bundesamts für Gesundheit.

Bei der Anwendung radioaktiver Substanzen und Beseitigung von bei ihrer Anwendung entstehenden radioaktiven Abfällen sind alle in der genannten Verordnung beschriebenen Vorsichtsmassnahmen einzuhalten, um die Strahlenbelastung von Patient und Pflegepersonal auf das strikte Minimum zu beschränken. Nicht verwendete Lösung und das bei ihrer Anwendung kontaminierte Material sind an einem dafür bestimmten Ort zu lagern, bis die Radioaktivität auf den für das betreffende Radioisotop tolerierten Schwellenwert zurückgegangen ist.

- *Stabilität*

10 Tage nach Herstellungsdatum. Das Verfalldatum ist auf der Etiketle des Flacons angegeben.

- *Hinweis zur Lagerung*

Das Präparat ist bei 15-25°C in der Originalverpackung aufzubewahren.

- *Hinweise zur Handhabung*

Die geeigneten Vorsichtsmassnahmen bezüglich Asepsis und Strahlenschutz sind zu beachten. Vor der Anwendung sind die Verpackung, das pH und die Aktivität zu kontrollieren. Das Flacon darf nie geöffnet werden und muss in seinem Bleischutz bleiben.

Die gewünschte Aktivität entnimmt man unter aseptischen Kautelen durch den desinfizierten Stopfen mit einer Spritze und Kanüle für einmaligen Gebrauch.

Da das Präparat kein Konservierungsmittel enthält, sind alle Portionen aus demselben Multidosis-Fläschchen am gleichen Tag zu entnehmen. Nach der ersten Entnahme muss das Fläschchen zwischen +2 und +8°C gelagert werden.

### **Zulassungsnummer**

51'705 (Swissmedic)

### **Packungen**

Fläschchen zu 15 ml aus farblosem gezogenem Glas vom Typ I gemäss europäischer Pharmakopöe, mit Gummistopfen verschlossen und mit einer Metallkapsel (A) versiegelt.

Aktivität: 37 bis 3700 MBq  
minimale Aktivität: 37 MBq  
abgestuft auf 37 MBq

### **Hersteller**

CIS bio international  
F-91192 Gif-sur-Yvette

### **Zulassungsinhaberin**

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, Baar

### **Stand der Information:**

Januar 2009