



Radioaktives Arzneimittel



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GE Healthcare MIBG-131 zur Diagnose
18,5 MBq/ml oder 37 MBq/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Iobenguan (^{131}I)

1 ml Injektionslösung enthält zum Kalibrierzeitpunkt:

entweder

Iobenguan (^{131}I): 18,5 MBq (8,6 ng)

oder

Iobenguan (^{131}I): 37 MBq (17,2 ng)

Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Iod-131:

Iod-131 wird im Kernreaktor durch die Bestrahlung von Tellur-130 mit Neutronen erzeugt. Das Nuklid kann auch durch die Extraktion von Uran-235-Spaltprodukten gewonnen werden. Es zerfällt unter Emission von Gammaquanten u. a. mit Energien von 0,365 MeV (81,7 %), 0,637 MeV (7,2 %) und 0,284 MeV (6,1 %) und Beta-Strahlung mit einer maximalen Energie von 0,606 MeV zu stabilem Xenon-131. Die physikalische Halbwertszeit von Iod-131 beträgt 8,02 Tage.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Ermittlung der Speicherfähigkeit von katecholaminstoffwechselaktiven Tumoren wie malignes Phäochromozytom und Neuroblastom zur Berechnung der zur Therapie mit Iobenguan (^{131}I) erforderlichen Aktivität.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die übliche Dosis für einen Erwachsenen (70 kg) beträgt 18,5 - 37 MBq.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die anzuwendende Aktivität ist sorgfältig abzuwägen, da es bei diesen Patienten möglicherweise zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen muss die klinische Notwendigkeit sorgfältig geprüft werden. Eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko ist bei dieser Patientengruppe erforderlich. Für die zu verabreichenden Aktivitäten bei Kindern und Jugendlichen wird folgende Berechnung empfohlen:

$$\text{Aktivität Kind [MBq]} = \frac{\text{Aktivität-Erwachsener [MBq]} \times \text{Gewicht-Kind [kg]}}{70 \text{ [kg]}}$$

Art der Anwendung

Injektionslösung für die intravenöse Anwendung.

Die intravenöse Injektion ist langsam durchzuführen, da es während der Anwendung zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan aus den Speichergranula und dadurch zu einer hypertensiven Krise kommen kann. Die Schilddrüse muss 1 Tag vor der Anwendung bis 5 Tage danach ausreichend blockiert werden (z. B. 400 mg Natriumperchlorat täglich).

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildgebung

Die Szintigraphie wird im allgemeinen 24, 48 und bei unklaren Befunden 72 Stunden nach Injektion des Diagnostikums frontal und dorsal durchgeführt. Das Verhältnis der Aktivitätsdichten von Leber zu Untergrund liegt bei $2,7 \pm 1$. Milz und Herz reichern die Radioaktivität deutlich weniger an. Während sich das gesunde Nebennierenmark mit Iobenguan (^{131}I) in der Regel nicht oder nur schwach darstellt, sind neuroendokrine Tumoren, die über einen Katecholamin-Aufnahmemechanismus verfügen, lokalisierbar und diagnostizierbar.

Als Hilfe zur Auffindung von Arealen mit erhöhtem Katecholaminstoffwechsel können am Tage der Injektion des Iobenguan (^{131}I) auch Untersuchungen mit Technetium-99m-Präparaten durchgeführt werden (z. B. mit DTPA [$^{99\text{m}}\text{Tc}$], DMSA [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] oder MDP [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]). Mit Technetium-99m-markierte Diagnostika dürfen jedoch nicht gleichzeitig mit Iobenguan (^{131}I) injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft.
- Darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere nicht bei solchen mit Zeichen der Unreife, angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft, siehe Abschnitt 4.6.

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, darf keine weitere Zufuhr des Arzneimittels erfolgen. Falls notwendig sind entsprechende Gegenmaßnahmen einzuleiten. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente (u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) und Medikamente griffbereit sein.

Individuelle Nutzen/Risiko Abwägung

Bei jedem Patienten ist sorgfältig zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen. Um die benötigte diagnostische Information zu erhalten, darf die anzuwendende Aktivität nicht höher als erforderlich bemessen werden.

Ein sorgfältiges Abwägen des diagnostischen Nutzens einerseits und möglicher Risiken andererseits ist insbesondere bei folgenden Erkrankungen und Funktionsstörungen angezeigt: Hypertonie, Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose), Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie, schwere Nierenfunktionsstörungen, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, sklerotische Gefäßveränderungen, Cor pulmonale, unausgeglichene diabetische Stoffwechsellage sowie bei Hyperkalzämie und Hypokaliämie.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erforderlich, da es zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern, siehe Abschnitt 4.2.

Eine sorgfältige Prüfung der Indikation ist notwendig, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Dosimetrie, Abschnitt 11). Es ist deshalb ein besonders sorgfältiges Abwägen zwischen der zu erwartenden diagnostischen Information und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko erforderlich.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen.

Vorbereitung des Patienten

Es ist darauf zu achten, dass der Wasserhaushalt des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ausgeglichen ist und der Patient nach der Untersuchung ausreichend Flüssigkeit zu sich nimmt und häufig die Blase entleert, um die Strahlenbelastung zu reduzieren. Eine Kontamination durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität muss vermieden werden.

Die Schilddrüse sollte mit nichtradioaktivem Iod 24 bis 48 Stunden vor Anwendung des Arzneimittels bis 5 Tage danach blockiert werden.

Arzneimittel, die die Aufnahme und Retention von Iobenguan (¹³¹I) beeinflussen könnten, sollten vor Anwendung abgesetzt werden.

Bei der Planung einer diagnostischen Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) bei Phäochromozytompatienten ist auf die mögliche Beeinflussung der Anreicherung des Tracers durch eine medikamentöse Behandlung des Bluthochdrucks zu achten. Nicht kompatible Arzneimittel sollten 4 biologische Halbwertszeiten, mindestens jedoch zwei Wochen vor der geplanten

Untersuchung abgesetzt werden. Falls erforderlich, kann ersatzweise Propranolol verabreicht werden.

Bei diesen Patienten ist auch zu beachten, dass aufgrund der Erkrankung die Katecholaminspiegel im Blut erhöht sein können. Eine Freisetzung von Katecholaminen aus den chromaffinen Granula durch Iobenguan kann außerdem nicht ausgeschlossen werden. Um ungünstige adrenerge Wirkungen zu vermeiden, sollte deshalb die Injektion mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Besondere Warnhinweise

Vor Verabreichung muss sichergestellt werden, dass im Falle einer hypertensiven Krise entsprechende Medikamente für den Notfall griffbereit sind. Eine konstante Überwachung des Patienten während der Verabreichung kann notwendig sein. Die Aufnahme von Iobenguan in die chromaffinen Granula kann, wenn auch selten, zu einer kurzfristigen Ausschüttung von Noradrenalin und als Folge davon zu einer hypertensiven Krise führen. Bei einigen Patienten kann die Überwachung von EKG und Blutdruck erforderlich sein. Iobenguan (¹³¹I) muss langsam verabreicht werden (mindestens eine Minute für die Verabreichung einer Patientendosis).

Bei Patienten, deren Szintigramm diffuse Aufnahmen von Iobenguan (¹³¹I) im Knochenmark aufweist, können nach der Verabreichung einer therapeutischen Iobenguan (¹³¹I)-Dosis Knochenmarksdepressionen auftreten.

Das Arzneimittel enthält 10 mg/ml Benzylalkohol.

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

Hinweise zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die nachfolgend genannten Substanzen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Aufnahme von Iobenguan (¹³¹I) in Neuralleistentumore verzögern oder vermindern. Darüber hinaus gibt es Substanzen für die die beeinträchtigende Wirkung nicht nachgewiesen ist.

Nifedipin (ein Calcium-Kanal-Blocker) kann die Retention von Iobenguan in den adrenergen Speichervesikeln verlängern.

Bei therapeutischer Verabreichung der folgenden Substanzen wurde eine verminderte Aufnahme des Iobenguan (¹³¹I) in Tumoren der Neuralleiste beobachtet: Reserpin, Labetalol, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin und Derivate wie Doxepin; Imipramin und Derivate), Cocain, Calcium-Kanal-Blocker (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil), Sympathomimetika (z. B. auch in Nasentropfen enthaltene wie Phenylephrin, Ephedrin oder Phenylpropylamin).

Nicht erwiesen, jedoch zu erwarten ist auch eine verminderte Anreicherung von Iobenguan (¹³¹I) bei der Therapie mit Antihypertensiva, die postganglionäre sympathische Neuronen blockieren (z. B. Guanethidin) sowie bei Verabreichung der Antidepressiva Maprotilin und Trazodon. Es muss angenommen werden, dass diese Wechselwirkungen, die bei physiologischer Speicherung stattfinden, in malignen Tumorgewebe verstärkt auftreten können.

Diese Arzneimittel sollten rechtzeitig vor der Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) abgesetzt werden (normalerweise vier biologische Halbwertszeiten, jedoch mindestens zwei Wochen vor Anwendung des Iobenguan (¹³¹I)), um zu vermeiden, dass die szintigraphische Darstellung verfälscht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, an einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall einer möglichen Schwangerschaft (wenn eine Menstruation ausgeblieben ist, die Periode sehr unregelmäßig ist, etc.) sollten alternative Untersuchungsmethoden, ohne ionisierende Strahlung (falls vorhanden) angeboten werden.

Schwangerschaft

Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei bekannter oder vermuteter Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Die Verabreichung von 37 MBq ergibt eine im Uterus absorbierte Dosis von 3 mGy. Strahlendosen über 0,5 mGy werden für den Fetus als potentiell Risiko betrachtet. Eine Diagnostik mit Iobenguan (¹³¹I) darf deshalb während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.

Stillzeit

Nach Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) bei einer stillenden Mutter waren 0,03 % der injizierten Aktivität in der Muttermilch nachweisbar.

Bevor das Radiopharmazeutikum an eine stillende Mutter angewendet wird, ist zu prüfen, ob die Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann und welches Radiopharmazeutikum im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch am besten geeignet ist. Falls eine Untersuchung mit Iobenguan (¹³¹I) erforderlich ist, muss das Stillen abgebrochen und die Muttermilch verworfen werden.

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

Studien über die Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Bei Anwendung von GE Healthcare MIBG-131 zur Diagnose sind keine signifikanten Nebenwirkungen zu erwarten.

Mögliche Nebenwirkungen:

Sehr selten werden nach Injektion von Iobenguan Hitzegefühl, Luftnot, Erhöhung der Herzfrequenz, vorübergehender Blutdruckanstieg, pektanginöse und abdominale Beschwerden beobachtet. Sie klingen im Allgemeinen innerhalb kurzer Zeit (weniger als 1 Stunde) wieder ab. Bei schneller Injektion treten diese Nebenwirkungen erfahrungsgemäß häufiger auf.

Sehr selten kann es zu Hypersensibilitätsreaktionen wie Urtikaria, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber oder Übelkeit bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität dieses Arzneimittels bei 7,4 mSv liegt, sind diese Nebenwirkungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungseffekte sind vor allem auf die Freisetzung von Adrenalin durch lobenguan zurückzuführen. Dieser Effekt ist nur von kurzer Dauer und erfordert Maßnahmen, die eine Blutdrucksenkung bewirken. Die sofortige Injektion eines schnell wirkenden α -adrenergen Blockers (z. B. Phentolamin), gefolgt von einem β -Blocker (z. B. Propranolol), ist erforderlich. Da lobenguan renal eliminiert wird, sollte im Falle einer Überdosierung mit GE Healthcare MIBG-131 zur Diagnose die vom Patienten absorbierte Dosis wo möglich durch eine erhöhte Elimination des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und möglichst häufige Blasenentleerungen reduziert werden. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

lobenguan (auch (3-Iodbenzyl)-guanidin, m-Iodbenzylguanidin, mIBG) ist ein Analogon des Neurotransmitters Noradrenalin, mit einer Guanidin-Seitenkette. Diese verleiht dem Wirkstoff Ähnlichkeit mit dem Ganglienblocker Guanethidin. Wie Noradrenalin wird lobenguan vor allem in den chromaffinen Granula postganglionärer Neuronen des sympathischen Nervensystems und im Nebennierenmark aufgenommen und gespeichert.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung,
ATC Code: V09IX02.

Eine stark reduzierte lobenguan-Anreicherung im Nebennierenmark in Gegenwart typischer indirekter Sympathomimetika (sogenannte „Uptake-I-Inhibitoren“ wie trizyklische Antidepressiva, Kokain) zeigt, dass lobenguan in niedrigen Plasmakonzentrationen vorwiegend aktiv in normale oder veränderte Zellen adrenergen Gewebes transportiert wird. Bei hohen Plasmakonzentrationen gelangt das Arzneimittel hauptsächlich durch passive Diffusion in die Zellen. Intrazelluläres lobenguan wird zumindest teilweise aktiv in die Speichergranula chromaffiner Zellen des Nebennierenmarks transportiert; die Aufnahme wird durch Reserpin gehemmt. lobenguan kann Katecholamine aus den intrazellulären Speichern freisetzen. Bei verschiedenen Formen autonomer Denervierung (Horner's Syndrom, diabetisch autonome Neuropathie, Shy-Drager-Syndrom) wird eine reduzierte Anreicherung in den betroffenen Organen beobachtet. Im Gegensatz zu Noradrenalin scheint lobenguan nicht an α - oder β -Rezeptoren zu binden, da β -Blocker die Anreicherung des lobenguans im Nebennierenmark nicht beeinflussen und nur hohe Konzentrationen eines α -Blockers im

Tierversuch eine deutliche Hemmung der Iobenguan-Anreicherung bewirkten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung und Aufnahme in die Organe

Nach intravenöser Anwendung wird Iobenguan vorwiegend zellgebunden (Erythrozyten, Thrombozyten) im Blut transportiert. In den ersten Minuten nach Verabreichung erfolgt eine rasche renale Filtration, die nach wenigen Minuten wieder abfällt. Leber und Herz zeigen in den ersten 5 Minuten eine schnelle Anreicherung, die bis zu etwa 30 Minuten konstant bleibt. Ab etwa 4 Stunden p. i. zeigen sich die höchsten physiologischen Konzentrationen in Myokard, Leber, Milz und Speicheldrüsen, vorübergehend auch in den mittleren und basalen Lungenabschnitten. Die Darstellung des Kolons variiert sehr stark.

Die Aufnahme von Iobenguan (¹³¹I) in Tumorgewebe und damit die Sensitivität der diagnostischen Darstellung sowie die Wirksamkeit therapeutischer Dosen ist unterschiedlich für die verschiedenen pathologischen Gewebe. So werden Phäochromozytome in 90 % der Patienten, Karzinoide in 70 % und medulläre Schilddrüsenkarzinome nur in 35 % der Patienten dargestellt.

Halbwertszeit

Die Eliminations-Halbwertszeiten für verschiedene Organe sind individuell sehr unterschiedlich. Aus dem Blut wird der Tracer mit einer effektiven Halbwertszeit von $38,8 \pm 11$ Stunden und aus der Leber mit einer Halbwertszeit von $50,6 \pm 17$ Stunden eliminiert. Die effektiven Halbwertszeiten für die Elimination aus Tumorgewebe sind zum Teil deutlich länger; sie betragen für Phäochromozytome 13 Stunden, für Karzinoide 91 und für Neuroblastome 88 Stunden. Bei Kindern mit Neuroblastom wurden für die Verweildauer von Iobenguan in der Leber biologische Halbwertszeiten von 8 - 145 Stunden ermittelt.

Elimination

Innerhalb von 24 Stunden werden ca. 55 % der verabreichten Radioaktivität im Urin wiedergefunden; nach 4 - 6 Tagen sind ungefähr 70 - 90 % renal ausgeschieden. Die Guanidinseitenkette schützt das Iobenguan vor enzymatischer Oxidation, so dass der größte Teil des ausgeschiedenen Tracers in unveränderter Form in den Urin gelangt. Nur nach hohen therapeutischen Dosen wurden bei einigen Phäochromozytompatienten Metabolite des Wirkstoffs im Urin nachgewiesen. In diesen Fällen wurden ca. 2 - 5 % der eingesetzten Radioaktivität als freies Iodid wiedergefunden, ca. 2 - 10 % in Form der meta-Iodhippursäure [¹³¹I] und < 2 % als 4-Hydroxy-3-Iodbenzyl-guanidin [¹³¹I]. Lediglich 1 - 4 % der Gesamtaktivität werden über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Spuren von Radioaktivität sind außerdem in Speichel, Schweiß und ausgeatmeter Luft nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Einmalige intravenöse Iobenguan-Gaben von 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht waren bei Ratten toxisch, die mittlere Letaldosis betrug 24,3 mg/kg. Die meisten Mortalitäten traten während oder kurz nach der Injektion auf. Zu den toxischen Zeichen zählten Bewußtseins- und Koordinationsstörungen, verminderte Reflexe, Zyanose, Mydriasis, Exophthalmus, Piloarrektion und reduzierte Atemfrequenz, bis hin zum kurzzeitigen Atemstillstand. Diese Symptome klangen bei den überlebenden Tieren innerhalb einer Stunde p. i. ab. Wiederholte intravenöse Gaben von 5 bis 20 mg/kg führten bei Ratten zu vorübergehenden Symptomen einschließlich Atemnot, als Langzeitwirkung wurde jedoch nur eine geringe Erhöhung des Gewichts von Leber und Herz beobachtet. Mehrmalige intravenöse Gaben von 20 bis 40 mg/kg lösten schwere toxische Wirkungen aus. Bei Hunden war eine Dosis von 20 mg/kg letal. Niedrigere Dosen (14 mg/kg Körpergewicht) verursachten vorübergehende toxische Wirkungen. Mehrfachdosen von 2,5 - 10 mg/kg verursachten vorübergehende Symptome

wie erhöhten Blutdruck, Herzfrequenz- und EKG-Veränderungen. Bei den üblichen Dosierungen von 18,5 – 37 MBq (1 mCi) GE Healthcare MIBG-131 zur Diagnose werden weniger als 40 µg Iobenguan/kg Körpergewicht verabreicht. Diese Menge steht zu Dosen, die im Tierversuch toxische Wirkungen zeigten, etwa im Verhältnis 1 : 350.

Mutagene Wirkungen konnten bei den verwendeten Testsystemen nicht aufgezeigt werden.

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Iobenguan wurden nicht durchgeführt.

Zur Reproduktionstoxizität von Iobenguan liegen keine Untersuchungen vor.

Toxizität von Benzylalkohol

Benzylalkohol kann bei Erwachsenen Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Bei Neugeborenen, insbesondere bei solchen mit Zeichen der Unreife, wurden zum Teil letale toxische Reaktionen nach Verabreichung benzylalkoholhaltiger Infusionslösungen beobachtet. Dabei wurden aus Unkenntnis über mehrere Tage täglich mindestens 130 mg der Substanz je kg Körpergewicht verabreicht.

Die klinischen Symptome präsentieren sich als schwere metabolische Azidose mit einhergehender progressiver Enzephalopathie. Die Anwendung benzylalkoholhaltiger Arzneimittel ist deshalb bei Neugeborenen kontraindiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Iobenguanhemisulfat, Natriumchlorid, Kupfer(II)-nitrat, 99 %ige Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Stabilität des radioaktiven Arzneimittels nicht zu beeinträchtigen, darf es nicht mit anderen Arzneimitteln oder Komponenten (z. B. Radiodiagnostika, die mit Technetium-99m markiert sind) gemischt oder zusammen verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 4 Tage ab dem auf dem Etikett angegebenen Kalibriertermin.

Nach der ersten Entnahme ist das Arzneimittel bei 2°C - 8°C im Dunkeln aufzubewahren und innerhalb eines Arbeitstages aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel ist bei 15°C – 25°C im Dunkeln aufzubewahren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel wird in einer einzelnen 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe geliefert.

Die sterile isotonische Injektionslösung ist in Abstufungen von 18,5 MBq in einer Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme erhältlich.

Auf jeder Durchstechflasche ist der Inhalt in Milliliter (ml) und die Iod-131-Aktivität in MBq angegeben.

Packungsgrößen

Aktivität (MBq)	Volumen (ml) bei Radioaktivitätskonzentration	
	18,5 MBq/ml	37 MBq/ml
18,5	1	0,5
37	2	1
55,5	3	1,5
74	4	2
92,5	5	2,5
111	6	3
129,5	7	3,5
148	8	4
166,5	9	4,5
185	10	5

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung 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. Ihr Empfang, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet und angewendet werden. Angemessene aseptische Vorsichtsmaßnahmen müssen eingehalten werden.

Wegen der möglichen Gewebsschädigung ist bei Injektion des Arzneimittels sorgfältig darauf zu achten, dass das radioaktive Material nicht aus dem Gefäß austritt und in das umgebende Gewebe gelangt.

Die Anwendung sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination durch das Arzneimittel sowie die Strahlenbelastung für den Anwender auf ein Minimum reduziert wird. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Die Anwendung radioaktiver Arzneimittel setzt andere Personen Risiken durch externe Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. aus. Daher sind Strahlenschutzmaßnahmen entsprechend der nationalen Strahlenschutzverordnung zu treffen.

Nach Gebrauch sind sämtliche Materialien (fest und flüssig), die in Zusammenhang mit der Zubereitung und Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln verwendet wurden, zu dekontaminieren oder als radioaktiver Abfall zu behandeln. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Telefon 05307/930-0

Durchwahl Auftragsannahme

Telefon 05307/930-71
Telefax 05307/930-276

gebührenfrei: 0800/1007087
gebührenfrei: 0800/1007086

8. ZULASSUNGSNUMMER

18965.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 20.11.1997
Datum der Verlängerung: 30.07.2009

10. STAND DER INFORMATION 03/2015

11. DOSIMETRIE

Die nachstehende Tabelle enthält Angaben zur durchschnittlichen Strahlenexposition nach intravenöser Injektion von Iobenguan (¹³¹I) bei ausreichender Schilddrüsenblockade.

Absorbierte Dosis/appl. Aktivität (mGy/MBq) – Angaben aus ICRP 53

Organ	Absorbierte Dosis je Einheit der angewendeten Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebenniere	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
Blasenwand	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
Knochenoberfläche	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
Mamma	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
Gastrointestinaltrakt					
Magenwand	0,077	0,093	0,15	0,25	0,47
Dünndarm	0,074	0,091	0,15	0,24	0,45
oberer Dickdarm	0,08	0,096	0,16	0,26	0,48
unterer Dickdarm	0,068	0,082	0,13	0,21	0,39
Herz	0,072	0,091	0,14	0,2	0,35
Nieren	0,12	0,14	0,21	0,3	0,51
Leber	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
Lunge	0,19	0,28	0,39	0,6	1,2
Ovarien	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
Pankreas	0,1	0,13	0,2	0,32	0,57
Speicheldrüsen	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
Rotes Knochenmark	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
Milz	0,49	0,69	1,1	1,7	3,3

Testes	0,059	0,07	0,11	0,19	0,36
Schilddrüse	0,05	0,065	0,11	0,18	0,35
Uterus	0,08	0,1	0,16	0,26	0,48
Sonstiges Gewebe	0,062	0,075	0,12	0,19	0,37
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,2	0,26	0,4	0,61	1,1

Nach Anwendung von 37 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Erwachsenen (70 kg) 7,4 mSv. Die Strahlenexposition von Organen, die nicht Zielorgane der Diagnostik sind, kann durch infolge der Grunderkrankung auftretende Funktionsstörungen deutlich erhöht werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die Organdosen (insbesondere des Knochens, Knochenmarks und der Lunge) sowie die effektive Dosis beträchtlich ansteigen.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Nicht zutreffend.

13. WEITERE INFORMATIONEN

Hersteller

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Gieselweg 1

38110 Braunschweig

Telefon 05307/930-0

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

GE und GE Monogram sind Marken der General Electric Company