

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DaTSCAN 74 MBq/ml Injektionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) 74 MBq am Kalibriertermin (0,07 bis 0,13  $\mu\text{g}$  Ioflupan/ml).

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 2,5 ml enthält 185 MBq Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) (spezifische Aktivität 2,5 bis  $4,5 \times 10^{14}$  Bq/mmol) am Kalibriertermin.

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 5 ml enthält 370 MBq Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) (spezifische Aktivität 2,5 bis  $4,5 \times 10^{14}$  Bq/mmol) am Kalibriertermin.

### Hilfsstoff(e)mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 39,5 g/l Ethanol.

Die vollständige Liste der Hilfsstoffe ist dem Abschnitt 6.1 zu entnehmen.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

DaTSCAN ist bestimmt zur Ermittlung des Verlusts funktionsfähiger dopaminerger Neuronenendigungen im Striatum:

- von erwachsenen Patienten mit klinisch unklaren Parkinson-Syndromen, beispielsweise Patienten mit ersten Symptomen, als unterstützende Maßnahme zur Differenzierung zwischen essentiellen Tremor und Parkinson-Syndromen, die auf die idiopathische Parkinson'sche Krankheit, Multisystematrophie oder progressive supranukleäre Blicklähmung zurückzuführen sind. DaTSCAN kann nicht zwischen Parkinson'scher Krankheit und Multisystematrophie oder progressiver supranukleärer Blicklähmung unterscheiden.
- Bei erwachsenen Patienten als unterstützende Maßnahme zur Differenzierung zwischen einer wahrscheinlichen Lewy-Körperchen-Demenz und der Alzheimer-Krankheit. DaTSCAN kann nicht zwischen der Lewy-Körperchen-Demenz und Parkinson'scher Demenz unterscheiden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Verabreichung ist das Vorhandensein einer entsprechenden Wiederbelebungsausrüstung sicherzustellen.

DaTSCAN sollte nur bei erwachsenen Patienten angewendet werden, die von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Bewegungsstörungen und/oder Demenz überwiesen werden. DaTSCAN darf nur durch Fachpersonal, das entsprechende Genehmigungen für den Umgang mit Radionukliden besitzt, und nur innerhalb einer medizinischen Einrichtung verwendet werden.

## Dosierung

Die klinische Wirksamkeit wurde mit Aktivitäten von 111 bis 185 MBq belegt. Es sollen nicht mehr als 185 MBq und nicht weniger als 110 MBq verabreicht werden.

Vor der Injektion muss bei Patienten eine angemessene Blockierung der Schilddrüse erfolgen, um die Aufnahme von radioaktivem Iod in die Schilddrüse auf ein Minimum zu beschränken. Dazu werden beispielsweise 1 bis 4 Stunden vor der DaTSCAN-Injektion circa 120 mg Kaliumiodid oral verabreicht.

## Spezielle Patientengruppen

### *Nieren- und Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden keine formalen Studien durchgeführt. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von DaTSCAN bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

## Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

DaTSCAN ist unverdünnt anzuwenden. Um mögliche Schmerzen an der Injektionsstelle zu vermeiden, wird langsame (nicht weniger als 15 bis 20 Sekunden dauernde) intravenöse Injektion in eine Armvene empfohlen.

Die SPECT-Untersuchung sollte drei bis sechs Stunden nach der Injektion durchgeführt werden. Für die Bildakquisition wird die Verwendung einer Gammakamera mit hochauflösendem Kollimator empfohlen, die auf den 159keV Photopeak mit einem Energiefenster von  $\pm 10\%$  kalibriert ist. Die Winkelabtastung sollte nicht weniger als 120 Projektionen über eine Rotation von 360 Grad ergeben. Bei hochauflösenden Kollimatoren ist der Rotationsradius konstant zu halten und so klein wie möglich einzustellen (typischerweise 11 bis 15 cm). Experimentelle Studien mit einem striatalen Phantom weisen darauf hin, dass bestmögliche Aufnahmen erzielt werden, wenn Matrixgröße und Zoom-Faktoren so gewählt werden, dass die Pixelgröße bei den derzeit verwendeten Systemen 3,5 – 4,5 mm beträgt. Für optimale Darstellungen sollten mindestens 500000 Counts akquiriert werden. Normalaufnahmen sind durch zwei symmetrische sichelförmige Areale gleicher Intensität gekennzeichnet. Pathologische Befunde werden entweder durch asymmetrische oder symmetrische Aktivitätsanreicherungen mit ungleicher Intensität und/oder Verlust der Sichelform dargestellt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort beendet und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Die für Wiederbelebensmaßnahmen erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) müssen griffbereit sein.

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.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen 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 Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Bei Patienten mit signifikanter Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Da keine Daten vorliegen, wird DaTSCAN nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Beeinträchtigungen der Nieren- oder Leberfunktion empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält 39,5 g/l (5 Vol.-%) Ethanol (Alkohol), bis zu 197 mg pro Dosis, was 5 ml Bier oder 2 ml Wein entspricht. Schädlich für Alkoholiker. Zu berücksichtigen bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankung oder epileptischen Anfällen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt.

Ioflupan bindet an den Dopamintransporter. Arzneimittel, die mit starker Affinität an den Dopamintransporter binden, können daher die Diagnostik mit DaTSCAN beeinträchtigen; hierzu gehören z.B. Amphetamin, Benztropin, Bupropion, Kokain, Mazindol, Methylphenidat, Norpseudoephedrin und Sertralin.

In klinischen Prüfungen wurden keine Wechselwirkungen u. a. mit folgenden Wirkstoffen festgestellt: Amantadin, Trihexyphenidyl, Budipin, Levodopa, Metoprolol, Primidon, Propranolol und Selegilin. Von Dopamin-Agonisten und -Antagonisten, die an post-synaptische Dopamin-Rezeptoren binden, wird nicht erwartet, dass sie die Bildgebung mit DaTSCAN beeinträchtigen. Sie können daher bei Bedarf weiter verabreicht werden. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass Pergolid nicht mit DaTSCAN in Wechselwirkung tritt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist stets festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall muss die Strahlenexposition auf das für eine zufriedenstellende Bildqualität unbedingt erforderliche Minimum verringert werden. Alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, sollten in Erwägung gezogen werden.

##### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität sind mit diesem Produkt nicht durchgeführt worden. Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Die Verabreichung von 185 MBq Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) ergibt eine im Uterus absorbierte Dosis von 3,0 mGy. DaTSCAN ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) in die Muttermilch übergeht. Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an eine Stillende ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode klinisch zu verantworten ist und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Wenn die Anwendung unerlässlich ist, muss das Stillen 3 Tage lang unterbrochen und durch Flaschnahrung ersetzt werden. Während dieses Zeitraums muss die Muttermilch regelmäßig abgepumpt werden, die abgepumpte Milch ist zu verwerfen.

##### Fertilität

Studien zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Es liegen keine Daten vor.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

DaTSCAN hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Zusammenhang mit DaTSCAN sind keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen berichtet worden.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungshäufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### **Erkrankungen des Immunsystems**

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Gelegentlich: Gesteigerter Appetit

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie (Formicatio), Störung des Geschmacksempfindens

### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich: Vertigo

### **Gastrointestinale Beschwerden**

Gelegentlich: Übelkeit, Mundtrockenheit

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Schmerzen an der Injektionsstelle (intensive Schmerzempfindung nach Verabreichung in kleine Venen)

Die Exposition ionisierender Strahlen wird mit einer Induktion von Krebserkrankungen und dem Potenzial zur Entstehung von Erbschäden in Zusammenhang gebracht. Da die Effektivdosis 4,35 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 185 MBq verabreicht wird, werden die unerwünschten Ereignisse erwartungsgemäß mit geringer Wahrscheinlichkeit auftreten.

### Meldung mutmaßlicher Nebenwirkungen

Die Meldung mutmaßlicher Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Dadurch wird die fortlaufende Überwachung der Vorteil-Risiko-Balance des Arzneimittels ermöglicht. Das medizinische Fachpersonal wird gebeten, alle mutmaßlichen Nebenwirkungen zu melden:

### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

## **Österreich**

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**

Im Falle einer Überdosierung der Radioaktivität sollten Patienten aufgefordert werden, häufig die Blase und den Darm zu entleeren, um die Strahlenexposition auf ein Minimum zu reduzieren. Es ist darauf zu achten, dass Kontaminationen durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität vermieden werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum für die bildgebende Darstellung des Zentralnervensystems.

ATC-Code: V09AB03.

Aufgrund der geringen injizierten Ioflupan-Mengen sind nach intravenöser Verabreichung von DaTSCAN in der empfohlenen Dosierung keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten.

#### Wirkprinzip

Ioflupan ist ein Kokain-Analogon. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ioflupan mit hoher Affinität an das präsynaptische Dopamin-Transporterprotein bindet. Mit radioaktiv markiertem Ioflupan (<sup>123</sup>I) als Surrogat-Marker kann deshalb die Integrität der dopaminergen nigrostriatalen Neuronen untersucht werden. Ioflupan bindet auch an Serotonin-Transporterproteine der 5-HT-Neuronen, jedoch mit einer etwa 10fach verringerten Bindungsaffinität.

Erfahrungen in Bezug auf andere Tremortypen außer dem essentiellen Tremor liegen nicht vor.

#### Klinische Wirksamkeit

Klinische Studien an Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz

In einer klinischen Pivotalstudie mit Auswertung von 288 Teilnehmern mit Lewy-Körperchen-Demenz (DLB) (144 Teilnehmer), Alzheimer-Krankheit (124 Teilnehmer), vaskulärer Demenz (9 Teilnehmer) oder anderen Erkrankungen (11 Teilnehmer) wurden die Ergebnisse einer unabhängigen, verblindeten visuellen Beurteilung der DaTSCAN Bilder mit der klinischen Diagnose verglichen, die von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung und Diagnose von Demenzerkrankungen gestellt wurde. Die klinische Einstufung in die entsprechende Demenzgruppe basierte auf einer umfassenden standardisierten klinischen und neuropsychiatrischen Beurteilung. Die Werte für die Sensitivität von DaTSCAN bei der Feststellung einer wahrscheinlichen DLB im Gegensatz zu einer Nicht-DLB reichten von 75,0 % bis 80,2 % und für die Spezifität von 88,6 % bis 91,4 %. Der positive Vorhersagewert reichte von 78,9 % bis 84,4 % und der negative Vorhersagewert von 86,1 % bis 88,7 %. Analysen, in denen sowohl Patienten mit möglicher als auch mit wahrscheinlicher DLB mit Patienten mit Nicht-DLB verglichen wurden, zeigten Werte für die Sensitivität von DaTSCAN zwischen 75,0 % und 80,2 % und eine Spezifität zwischen 81,3 % und 83,9 %, wenn Patienten mit möglicher DLB als Patienten mit Nicht-DLB eingeschlossen wurden. Die Sensitivität reichte von 60,6 % bis 63,4 % und die Spezifität von 88,6 % bis 91,4 % wenn Patienten mit möglicher DLB als Patienten mit DLB eingeschlossen wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung

Ioflupan ( $^{123}\text{I}$ ) wird nach intravenöser Injektion schnell aus dem Blut eliminiert; nur 5 % der verabreichten Radioaktivität verbleiben 5 Minuten nach der Injektion im Vollblut.

### Organische Aufnahme

Die Aufnahme in das Gehirn erfolgt rasch; 10 Minuten nach der Injektion beträgt die aufgenommene Aktivität ca. 7 % der injizierten Aktivität; nach 5 Stunden ist sie auf 3 % abgesunken. Ca. 30 % der gesamten Aktivität im Gehirn sind auf die Aufnahme in das Striatum zurückzuführen.

### Ausscheidung

Innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion werden ungefähr 60 % der injizierten Radioaktivität renal ausgeschieden; die Exkretion über die Fäzes wurde auf ca. 14 % errechnet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Wie nicht-klinischen Daten zu Ioflupan zeigen, besteht auf der Grundlage von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität und Genotoxizität nach Einzel- und Mehrfachdosen für den Menschen keine besondere Gefahr.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität und zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Ioflupan durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Essigsäure  
Natriumacetat  
Ethanol  
Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*Durchstechflasche mit 2,5 ml Injektionslösung:* 7 Stunden ab dem auf dem Etikett angegebenen Kalibriertermin.

*Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung:* 20 Stunden ab dem auf dem Etikett angegebenen Kalibriertermin.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2,5 oder 5 ml Lösung befinden sich in einer einzelnen 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe.  
Packungsgröße: 1 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Allgemeine Warnung

Die üblichen Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit radioaktivem Material sind zu beachten.

### Entsorgung

Nach Gebrauch sind alle Materialien, die in Zusammenhang mit der Präparation und Anwendung des radioaktiven Arzneimittels verwendet wurden, einschließlich nicht aufgebrauchter Reste des Fertigarzneimittels und des Behältnisses, zu dekontaminieren oder als radioaktive Reststoffe zu behandeln und gemäß den gesetzlichen Vorschriften und Auflagen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde zu entsorgen. Kontaminiertes Material muss als radioaktiver Abfall auf gesetzlich zulässige Art und Weise entsorgt werden.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

GE Healthcare Limited  
Little Chalfont  
Bucks HP7 9NA  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/00/135/001 (2,5 ml)  
EU/1/00/135/002 (5 ml)

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 27. Juli 2000  
Datum der letzten Verlängerung: 28. Juli 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

17. August 2016

## **11. DOSIMETRIE**

Iod-123 hat eine physikalische Halbwertszeit von 13,2 Stunden und zerfällt überwiegend unter Emission von Gammastrahlung mit Energien von 159 keV und Röntgenstrahlung mit 27 keV.

Die Strahlenexposition eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) nach intravenöser Injektion von Ioflupan (<sup>123</sup>I) ist folgender Tabelle zu entnehmen. Bei der Berechnung der absorbierten Strahlendosen wurde von einer Blasenentleerung in Abständen von 4,8 Stunden und einer angemessenen Schilddrüsenblockade ausgegangen. (Iod-123 ist ein bekannter Auger-Elektronen-Strahler). Zur Minimierung der Strahlenexposition ist der Patient nach Verabreichung der Dosis zu häufiger Blasenentleerung aufzufordern.



<b>Zielorgan</b>	<b>Absorbierte Strahlendosis μGy/MBq</b>
Nebennieren	13,1
Gehirn	18,1
Mammae	8,0
Gallenblasenwand	25,7
Untere Dickdarmwand	42,4
Dünndarm	20,6
Magen	11,4
Obere Dickdarmwand	38,1
Herzwand	13,1
Nieren	11,1
Leber	28,3
Lungen	42,5
Muskel	9,6
Ovarien	17,0
Pankreas	13,2
Rotes Knochenmark	9,8
Knochenoberflächen	17,4
Haut	6,3
Milz	10,6
Hoden	8,8
Thymus	10,3
Schilddrüse	9,2
Harnblasenwand	53,5
Uterus	16,3
Gesamtkörper	11,5
<b>Effektive Dosis</b>	<b>23,5 μSv/MBq</b>

Die effektive Dosis (E), die sich nach Injektion von 185 MBq DaTSCAN ergibt, beträgt 4,35 mSv für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht. Die obigen Daten gelten bei normaler pharmakokinetischer Verteilung. Bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion können die effektive Dosis und die von den Organen absorbierte Strahlendosis erhöht sein.

## **12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.