

GE Healthcare



Radioaktives Arzneimittel



FACHINFORMATION

GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie

31J40T

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie
185-493,3 MBq/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Iobenguan (¹³¹I)

1 ml Infusionslösung enthält 185 - 493,3 MBq
Iobenguan (¹³¹I) am Kalibriertermin.

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-Spalt-
produkten 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

Enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile
siehe Abschnitt 6.1.



13421876

31J40T-DE0816-HCPI

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Anwendungsgebiete

Unter der Voraussetzung, dass eine ausreichende Speicherfähigkeit von Iobenguan (¹³¹I) im Tumorgewebe nachgewiesen ist, kann Iobenguan (¹³¹I) zur Therapie des malignen Phäochromozytoms, Neuroblastoms, Karzinoids und medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden.

Bei benignem Phäochromozytom ist das mit der Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) verbundene Risiko nicht vertretbar.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, sind folgende Aktivitäten für einen Erwachsenen üblich:

- „Feste“ therapeutische Aktivitäten von 3,7 - 7,4 GBq.
- Individuell auf der Basis vorangegangener dosimetrischer Studien berechnete Iobenguan (¹³¹I) Aktivitäten.

Die Aktivität sowie die Intervalle zwischen möglichen wiederholten Anwendungen werden hauptsächlich durch die Art des Tumors und die hämatologische Radiotoxizität bestimmt. Bei hoher Tumorprogredienz sind kürzere Zeiträume zwischen den wiederholten Anwendungen möglich.

Ältere Patienten

Für ältere Personen sind keine besonderen Dosierungen erforderlich.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Die therapeutische Verabreichung des Arzneimittels bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion erfordert besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf die zu verabreichende Aktivität.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlenen Aktivitäten gelten für Kinder und Erwachsene gleichermaßen.

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.

Art der Anwendung

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für die intravenöse Anwendung.

Das Arzneimittel wird auf Anforderung hergestellt und in gefrorenem Zustand geliefert.

Einmalige langsame intravenöse Infusion der aufgetauten Lösung über 1 - 4 Stunden. Die Schilddrüse muss ab 24 - 48 Stunden vor bis etwa 3 Wochen nach der Applikation blockiert werden (Kaliumiodatum, entsprechend 100 mg Iod täglich).

Eine Wiederholung der Therapie sollte in Abhängigkeit von der Knochenmarksfunktion frühestens nach 6 - 8 Monaten erfolgen. Bei einer „De-Novo“-Therapie des Neuroblastoms mit lobenguan (¹³¹I) werden wiederholte Verabreichungen in Intervallen von 4 Wochen empfohlen.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Aufbereitung des gefrorenen Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.4.

Bildgebung

Es ist ratsam, über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche nach der Anwendung Ganzkörperaufnahmen durchzuführen, damit die biologische Verteilung des lobenguan (¹³¹I) beobachtet und die Aufnahme in den Tumorherden quantifiziert werden kann.

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 Frühgeborenen oder 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 therapeutischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen.

Um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen, darf die anzuwendende Aktivität nicht höher als erforderlich bemessen werden.

Ein sorgfältiges Abwägen des therapeutischen 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 Abschnitt 11). Es ist deshalb ein besonders sorgfältiges Abwägen zwischen dem zu erwartenden therapeutischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko erforderlich.

Bei Kindern, die mit Iobenguan (¹³¹I) behandelt werden, besteht das Risiko eines irreversiblen Ausfalls der Schilddrüsenfunktion, Wachstumsverzögerung und Unterfunktion der Keimdrüsen. Während der Nachsorge wird daher empfohlen, den endokrinen Status zu überwachen.

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 bei Therapiebeginn ausgeglichen ist und der Patient mindestens in den ersten 24 Stunden nach der Therapie reichlich Flüssigkeit zu sich nimmt und so häufig wie möglich die Blase entleert, um die Strahlenbelastung zu reduzieren. Eine Kontamination durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität muss vermieden werden.

Die Schilddrüse muss 24 bis 48 Stunden vor Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) bis 3 Wochen danach mit Kaliumiodatum (entsprechend 100 mg Iod täglich) blockiert werden.

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

Nach der Anwendung

Aus Gründen des Strahlenschutzes wird empfohlen, den engen Kontakt zwischen Mutter und Kind für mindestens eine Woche zu vermeiden.

Die therapeutische Breite von Iobenguan (¹³¹I) ist gering, deshalb sollten Patienten während und mindestens einige Stunden nach Gabe des Arzneimittels unter strenger Kontrolle stehen.

Besondere Warnhinweise

Die Therapie mit Iobenguan (¹³¹I) sollte nur für Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Transplantation mit autologem Knochenmark, das keine oder nur wenige Tumorzellen enthält, möglich ist. Die toxischen Wirkungen auf das Knochenmark bei der Therapie mit Iobenguan (¹³¹I) müssen ständig mit größter Sorgfalt beobachtet werden.

Bei Patienten mit Chemotherapie kann eine zusätzliche Toxizität auftreten (z. B. Lungenfibrose, Unterfunktion der Keimdrüsen).

In der ersten Woche nach der letzten Anwendung muss das Blutbild alle zwei Tage und in den darauf folgenden drei Wochen einmal wöchentlich bestimmt werden.

Mehrfachanwendungen sind in Intervallen von 6–8 Monaten möglich. Die Zahl der Wiederholungen wird durch die toxischen Wirkungen auf das Knochenmark eingeschränkt. In der Fachliteratur wurde über kumulative Aktivitäten bis zu 29,6 GBq berichtet.

Die Aufnahme von Iobenguan in die chromaffinen Granula kann, wenn auch selten, eine rasche Noradrenalinausschüttung verursachen, die eine hypertensive Krise induzieren kann. Dies macht eine konstante Überwachung des Patienten während der Verabreichung erforderlich. Die Überwachung von EKG und Blutdruck während der Verabreichung könnte bei einigen Patienten angezeigt sein.

Vor der Verabreichung sicherstellen, dass für den Notfall kardiale antihypertone Behandlungen ohne Weiteres zur Verfügung stehen. Iobenguan (^{131}I) muss langsam verabreicht werden.

Gesundes Gewebe kann geschädigt werden, wenn es an das radioaktiv zu behandelnde Tumorgewebe angrenzt (z. B. Beeinträchtigung der Keimdrüsen bei Patienten mit Metastasen im Beckenbereich).

Hinweise für die Anwendung bei bestimmten Patientengruppen

Insbesondere bei der Planung einer Therapie mit Iobenguan (^{131}I) bei Phäochromozytompatienten ist auf die Inkompatibilität mit bestimmten Antihypertensiva zu achten. Nicht kompatible Arzneimittel sollten mindestens zwei Wochen vor der geplanten Therapie abgesetzt werden. Falls erforderlich, können diese durch Propranolol ersetzt werden.

Bei der Behandlung von Phäochromozytompatienten mit Iobenguan (^{131}I) in therapeutischen Dosen ist 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. Die Infusion sollte deshalb mit besonderer Vorsicht erfolgen, um ggf. ungünstige adrenerge Wirkungen auszuschließen.

Bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Zytostatika (z. B. mit Cisplatin-Präparaten) ist unter Umständen eine Anpassung der Aktivitätsdosierung erforderlich.

Bei Patienten mit diffuser Tumorf infiltration des Knochenmarks können ernsthafte sekundäre Strahlenschäden auftreten. Die Verletzlichkeit des Knochenmarks ist insbesondere bei vorhergegangener oder gleichzeitiger Chemotherapie erhöht. Ernsthafte Knochenmarksdepressionen sind auch bei Patienten mit vorangegangenen Knochenmarkstransplantationen aufgetreten.

Das Arzneimittel enthält 10 mg/ml Benzylalkohol.

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mmol/ml (3,54 mg/ml) Natrium. Bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene Arzneimittel, die zur Behandlung des Bluthochdrucks oder psychiatrischer Erkrankungen angewendet werden, treten mit Iobenguan (^{131}I) in Wechselwirkung. Eine gleichzeitig durchgeführte

Therapie mit diesen Substanzen kann deshalb die Aufnahme und den Verbleib von Iobenguan (¹³¹I) in gesundem und pathologischem Gewebe und somit die diesen Geweben zugeführten Strahlendosen beeinflussen. Diese Arzneimittel sollten deshalb etwa 4 biologische Halbwertszeiten vor der Behandlung mit Iobenguan (¹³¹I) abgesetzt werden.

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

Abhängig von ihrer Plasmakonzentration hemmen oder aktivieren die Kalziumantagonisten Nifedipin, Diltiazem und Verapamil die Freisetzung von Iobenguan aus den intrazellulären Speichervesikeln.

Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin und Derivate, Imipramin und Derivate, Doxepin) oder Kokain hemmen die Aufnahme des Tracers in die Tumorzellen. In Gegenwart von Sympathomimetika (z. B. auch in Nasentropfen enthaltene, wie Phenylephrin, Ephedrin, Phenylpropanolamin), Phenothiazin, Reserpin und Labetalol ist die Anreicherung von Iobenguan aufgrund einer erhöhten Freisetzung des Tracers aus den adrenergen Speichervesikeln vermindert. Reserpin hemmt außerdem den aktiven Transport von Iobenguan in die intrazellulären Speichervesikeln.

Der Beta-Blocker Propranolol kann ebenfalls die Anreicherung des Tracers vermindern. Der Mechanismus ist unklar; vermutlich verändert die Lipophilie der Substanz die Ultrastruktur der Plasmamembran so, dass die Aufnahme von Iobenguan gestört ist.

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 von Opioiden oder Antidepressiva wie Maprotilin und Trazodon. In Gegenwart von ACE-Hemmern wird eine verstärkte Anreicherung von Iobenguan erwartet.

Es muss angenommen werden, dass die Wechselwirkungen, die bei physiologischer Speicherung stattfinden, in malignen Tumorgeweben verstärkt auftreten können. Diese Substanzen sollten ca. 1 Woche (im Allgemeinen vier biologische Halbwertszeiten) vor einer Untersuchung mit Iobenguan (¹³¹I) abgesetzt werden, um zu vermeiden, dass die erreichbare Energiedosis im Tumor gemindert und dadurch die Effektivität der Therapie beeinträchtigt wird.

Antiemetika zur Behandlung der mit einer therapeutischen Iobenguan (¹³¹I)-Anwendung im Allgemeinen einhergehenden Übelkeit sollten mit Vorsicht ausgewählt werden. Antiemetika aus der Wirkstoffgruppe der Dopamin- oder Serotoninrezeptor-Antagonisten in den üblichen klinischen Dosierungen interferieren nicht mit der Iobenguanaufnahme.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, an einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, so ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei bekann-

ter oder vermuteter Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Zweifelsfall einer möglichen Schwangerschaft (wenn eine Menstruation ausgeblieben ist, die Periode sehr unregelmäßig ist, etc.) sollten alternative Therapien ohne ionisierende Strahlung angeboten werden.

Antikonzeption bei Männern und Frauen

lobenguan (¹³¹I) kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit lobenguan (¹³¹I) behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Frauen sollten während der Behandlung und bis zu 12 Monate danach nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Die Verabreichung von 7,4 GBq ergibt eine im Uterus absorbierte Dosis von 592 mGy. Strahlendosen über 0,5 mGy werden für den Fetus als potentiell Risiko betrachtet. Eine Therapie mit lobenguan (¹³¹I) darf daher während der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

lobenguan (¹³¹I) ist in der Muttermilch nachweisbar. Bevor das Radiopharmazeutikum an einer stillenden Mutter angewendet wird, ist deshalb 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 Therapie mit lobenguan (¹³¹I) erforderlich ist, muss abgestillt werden.

Fertilität

Nach therapeutischer Gabe von lobenguan (¹³¹I) muss mit einer zumindest vorübergehenden Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität gerechnet werden. Bei Frauen kann eine verfrühte Menopause eine Therapiefolge sein. Männer mit Kinderwunsch sollten vor Beginn der Therapie auf die Möglichkeit einer Spermienasservation hingewiesen 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.

Therapeutische Dosen von lobenguan (¹³¹I) dürfen nur bei stationärer Unterbringung des Patienten verabreicht werden.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: erhöhte Infektionsanfälligkeit.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Leukämien, maligne sekundäre Krebs Erkrankungen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Knochenmarksdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Hypothyreose, kann zu Wachstumsstörungen bei Kindern führen; Hyperthyreose.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Nicht bekannt: Beeinträchtigung der Speicheldrüsen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, einschließlich akuter Episoden einer hypertensiven Krise (beobachtet bei der therapeutischen Anwendung von lobeguan (¹³¹)).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Schädigung durch Strahlung (einschließlich strahlenbedingte Schmerzen, interstitielle Lungenerkrankung, vorübergehende Speicheldrüsenentzündung, Hypogonadismus, ovariale Fehlfunktion).

Mögliche Nebenwirkungen:

Sehr selten können nach therapeutischer Gabe von lobeguan (¹³¹I) pectanginöse Beschwerden, Tachykardie, transiente Hypertonie, Hitzegefühl oder Abdominalschmerz beobachtet werden, die während oder unmittelbar nach der Infusion auftreten. Diese Nebenwirkungen treten erfahrungsgemäß bei schneller Infusion häufiger auf. Sie klingen innerhalb kurzer Zeit (weniger als 1 Stunde) wieder ab. Gelegentlich sind rezidivierende hypertensive Krisen über mehrere Tage beobachtet worden. Ebenfalls sehr selten kann es zu Hypersensibilitätsreaktionen wie Urtikaria, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber oder Übelkeit bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Häufig ist nach Therapie eine reversible Knochenmarksdepression mit Abfall der Leukozyten und Thrombozyten zu beobachten. Ebenfalls häufig werden Übelkeit und Erbrechen während und nach der Infusion therapeutischer Dosen beschrieben.

Bei Patienten mit diffuser Tumorerkrankung des Knochenmarks können ernsthafte sekundäre Strahlenschäden auftreten. Ernsthafte Knochenmarks-

depressionen sind auch bei Patienten mit vorangegangenen Knochenmarkstransplantationen aufgetreten.

Selten wurden irreversible, letale Knochenmarksaplasien beschrieben. In der Regel sind hierbei additive Effekte nach oder bei gleichzeitiger Chemotherapie anzunehmen.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Die in der klinischen Literatur berichteten Nebenwirkungen, wie Knochenmarks- und Blutzelldepressionen sowie Übelkeit und Erbrechen nach Verabreichung extrem hoher Radioaktivitätsdosen bei Neuroblastompatienten sind als radiotoxische Effekte einzustufen.

Andere Nebenwirkungen, wie pectanginöse Beschwerden, Tachykardie, transiente Hypertonie und Hitzegefühl, die sehr selten bei Phäochromozytompatienten beobachtet wurden, lassen auf den ersten Blick eine pharmakologische Wirkung des Noradrenalin-Analogons vermuten. Diese Symptome können jedoch sowohl völlig unspezifisch als auch auf die Grunderkrankung der Patienten zurückzuführen sein, die unter anderem durch hohe Katecholaminspiegel und hohe mobilisierbare Katecholamindepots gekennzeichnet ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Kindern sind Thrombozytopenien (isoliert) oder Knochenmarksdepressionen, insbesondere bei Tumorinfiltrationen des Knochenmarks.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen erzeugen. Die Strahlenexposition, die mit der therapeutischen Anwendung von Iobenguan (¹³¹I) verbunden ist, kann zu einer höheren Inzidenz sekundärer

Krebserkrankungen, insbesondere Leukämie und zu Erbgutveränderungen führen. Auch muss nach therapeutischer Gabe von Iobenguan (¹³¹I) mit einer Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität gerechnet werden. Daher darf eine Therapie mit Iobenguan (¹³¹I) nur durchgeführt werden, wenn das Strahlenrisiko geringer als das von der Erkrankung ausgehende Risiko ist.

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 Iobenguan 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 Iobenguan renal eliminiert wird, sollte im Falle einer Überdosierung mit GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie die vom Patienten absorbierte Dosis wo möglich durch eine erhöhte Elimination des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und

10

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 Radiotherapeutika, ATC Code: V10XA02.

Die Aufnahme von lobenguan über die Zellmembranen sowohl von normalen als auch transformierten Zellen adrenergen Gewebes geschieht bei niedrigen Plasmakonzentrationen des Arzneimittels hauptsächlich mittels eines aktiven Prozesses.

So wurde im Tierversuch gezeigt und in der klinischen Anwendung bestätigt, dass typische Blockierer des Katecholamin-Aufnahmemechanismus, wie z. B. trizyklische Antidepressiva und Reserpin, die Anreicherung von lobenguan im Nebennierenmark drastisch reduzieren. Bei hohen Plasmakonzentrationen des lobenguans gelangt das Arzneimittel hauptsächlich durch passive Diffusion in die Zellen. Dieser Mechanismus kann nicht gesättigt werden und ist einer Hemmung weniger zugänglich. Intrazelluläres lobenguan

wird zumindest teilweise aktiv in die chromaffinen Granula der Zellen transportiert. lobenguan kann außerdem 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 interagiert lobenguan jedoch anscheinend nicht mit α - oder β -Rezeptoren: β -Blocker haben keinen Einfluss auf die Anreicherung des lobenguan im Nebennierenmark, und nur hohe Konzentrationen eines α -Blockers konnten im Tierversuch eine deutliche Hemmung der lobenguan-Anreicherung bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung und Aufnahme in die Organe

Nach i. v.-Applikation wird lobenguan vor allem 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 Akkumulation, 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, transient auch in den mittleren und basalen Lungenabschnitten. Die Darstellung des Kolons variiert sehr stark.

Halbwertszeit

Die Halbwertszeiten in den verschiedenen Organen weisen sehr große interindividuelle Unterschiede auf.

So wird der Tracer aus dem Blut 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 % des injizierten Iobenguan im Urin wiedergefunden. Nach 4 - 6 Tagen sind ungefähr 70 - 90 % des Tracers auf diesem Wege ausgeschieden. Die Guanidinseitenkette schützt das mIBG vor enzymatischer Oxidation. So gelangt der größte Teil des ausgeschiedenen Tracers in unveränderter Form in den Urin. 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-Iodbenzylguanidin [¹³¹I].

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Im Tierversuch (Ratte) wurde für nicht radioaktiv markiertes Iobenguan eine Dosis letalis media (LD₅₀) von durchschnittlich 24,3 mg/kg ermittelt. Die meisten

Mortalitäten traten während oder kurz nach Injektion der Substanz auf. Zu den toxischen Symptomen zählten Bewusstseins- und Koordinationsstörungen, verminderte Reflexe, Zyanose, Mydriasis, Exophthalmus, Piloarrektion und reduzierte Atemfrequenz, bis hin zum kurzzeitigen Atemstillstand; diese Symptome führten entweder zum Exitus oder klangen innerhalb einer Stunde p. i. ab.

Im Jahresbericht für 1990 des Niederländischen Krebsinstituts wurde berichtet, dass in einer weiteren Studie zur akuten Toxizität in der Ratte bis zu einer Dosis von 20 mg/kg der nicht markierten Substanz keine toxischen Symptome beobachtet wurden. In diesem Bericht wurde festgestellt, dass Dosen bis zu 150 mg Iobenguan für die Anwendung am Menschen noch als sicher gelten.

Bei Verabreichung von 80 mg des nicht radioaktiv markierten Iobenguan an Patienten wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Für die Therapie mit Iobenguan (¹³¹I) werden üblicherweise Aktivitäten von 3,7 bis 7,4 GBq angewendet; 7,4 GBq (am Kalibrierungstermin) des GE Healthcare MIBG-131 zur Therapie enthalten bis zu 5,6 mg Iobenguan. Bezogen auf einen Standardmenschen von 70 kg Körpergewicht steht diese Menge zur Mindestmenge, die im Tierversuch toxische Wirkungen zeigte, im Verhältnis 1 : 250.

Eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht (KG) Iobenguan war bei Hunden letal. Niedrigere Dosen (14 mg/kg KG) verursachen vorübergehende toxische Wirkungen. Mehrfachdosen von 2,5 - 10 mg/kg KG verursachten bei Hunden vorübergehende Symptome wie erhöhten

Blutdruck, Veränderungen der Herzfrequenz und EKG-Veränderungen wie Störungen der Erregungsausbreitung. Wiederholte intravenöse Gaben von 20 - 40 mg/kg KG verursachten bei Ratten schwere toxische Symptome. Die wiederholte intravenöse Verabreichung von 5 - 20 mg/kg KG induzierte vorübergehende toxische Symptome einschließlich schwerer Atemnot. Als Langzeitwirkung wurde eine geringe Erhöhung des Gewichtes von Leber und Herz beobachtet. In den verwendeten Testsystemen konnte keine mutagene Wirkung aufgezeigt werden. Untersuchungen zur karzinogenen Wirkung von lobenguan wurden nicht durchgeführt.

Zur Reproduktionstoxizität von lobenguan liegen keine Untersuchungen vor.

Toxizität nach wiederholter Verabreichung:

Im Tierversuch (Spezies nicht genannt) wurde nach wiederholter Verabreichung des unmarkierten lobenguan an 9 aufeinander folgenden Tagen bei Gesamtdosen bis zu 360 mg/kg keine toxische Wirkung bis zu einer Dosis von 40 mg/kg beobachtet.

Kanzerogenität:

Bisher liegen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität von lobenguan (¹³¹I) vor. Mögliche kanzerogene Wirkungen sind eher als Folge der Strahlenexposition denn infolge der Substanzeigenschaften denkbar. Die biologische Verteilung des lobenguan (¹³¹I) ähnelt der des Natriumiodid (¹³¹I). In der Literatur ist über strahleninduzierte Leukämie nach Iod-131-Exposition berichtet worden. Bei Patienten, die mit Iod-131 zur Therapie eines metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms behandelt worden waren, traten im Folgezeitraum von 25 Jahren keine Fälle von strahleninduzierter Leukämie auf.

Mutagenität:

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen erzeugen. Dazu liegen für dieses Arzneimittel keine Untersuchungen vor. Die eingesetzte Strahlendosis, die mit der therapeutischen Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels verbunden ist, lässt jedoch ein entsprechendes Risiko vermuten.

Reproduktionstoxizität:

Zur Embryotoxizität des lobenguan liegen keine Untersuchungen vor. Die Anwendung von lobenguan (¹³¹I) bei Schwangeren ist kontraindiziert.

Über einen Behandlungszeitraum von 25 Jahren wurde bei Personen, die als Kinder mit Radioiod zur Behandlung eines Schilddrüsenkarzinoms therapiert wurden, keine Abnahme der Fertilität oder Zunahme kongenitaler Veränderungen der Nachkommen im Vergleich zur Normalbevölkerung festgestellt.

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/kg Körpergewicht der Substanz verabreicht. Die klinischen Symptome präsentierten 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, Iobenguan, Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Kupfer(II)-nitrat, Essigsäure.

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 2 Tage ab dem auf dem Etikett angegebenen Kalibriertermin.

Nach dem Auftauen ist das Arzneimittel nach Vorschrift zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.4) und sofort, spätestens aber bis zwei Stunden danach zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Arzneimittel muss in der gekühlten Verpackung in Trockeneis im Dunkeln aufbewahrt werden.

Das Auftauen des Präparates muss im Bleitopf erfolgen – entweder 1 Stunde im Wasserbad bei 40 – 50°C oder 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die aufgetaute Lösung sollte zur Infusion mit einem geeigneten Volumen (> 50 ml physiologische Kochsalzlösung) verdünnt werden.

Haltbarkeit des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe geliefert.

Auf jeder Durchstechflasche ist der Inhalt in Milliliter (ml) und die Radioaktivität in MBq angegeben.

Packungsgrößen

Aktivität MBq	Volumen ml	Radioaktivitätskonzentration MBq/ml
370	2	185
555	3	185
740	4	185
925	5	185
1110	6	185
1295	7	185
1480	7,5	197,3
1665	7,5	222
1850	7,5	246,7
2035	7,5	271,3
2220	7,5	296
2405	7,5	320,7
2590	7,5	345,3
2775	7,5	370
2960	7,5	394,7
3145	7,5	419,3
3330	7,5	444
3515	7,5	468,7
3700	7,5	493,3

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 angewendet 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. Geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden.

Wegen der möglichen Gewebsschädigung ist während der Infusion 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 Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. aus. Daher sind Strahlenschutzmaßnahmen entsprechend der nationalen Strahlenschutzverordnung zu treffen.

Die Anwendung dieses Arzneimittels ist für die meisten Patienten mit einer relativ hohen Strahlenexposition verbunden (siehe Abschnitt 11). Die Verabreichung von hohen Radioiod-Dosen kann eine erhebliche Belastung für die Umwelt darstellen. Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen, insbesondere für die Familie des Patienten, aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen des Patienten dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen 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 gebührenfrei: 0800/1007087
Telefax 05307/930-276 gebührenfrei: 0800/1007086

8. ZULASSUNGSNUMMER

18966.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 25.04.1997
Datum der Verlängerung: 23.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

08/2016

11. DOSIMETRIE

Die durchschnittliche Strahlenexposition nach intravenöser Applikation von Iobenguan (¹³¹I) beträgt bei ausreichender Schilddrüsenblockade nach ICRP 53 (Angaben in mGy/MBq):

Bei Verabreichung einer Aktivität von 7,4 GBq beträgt die effektive Dosis 1,48 Sv (für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg). Die Strahlenexpositionen von Organen, die nicht Zielorgane der Therapie 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.

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

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die aufgetaute Lösung sollte zur Infusion mit einem geeigneten Volumen (> 50 ml physiologische Kochsalzlösung) verdünnt werden.

13. WEITERE INFORMATIONENHersteller

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

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

1177910-500/0816/Oe300

GE und GE Monogram sind Marken der General Electric Company