



Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AdreView™

Iobenguane (¹²³I) Injection

74 MBq/ml

Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Iobenguan (¹²³I)

1 ml Injektionslösung enthält 74 MBq Iobenguan (¹²³I) (2,5 ng) am Kalibriertermin.

Physikalische Eigenschaften des Radionuklids

Iod-123 ist ein Zyklotronprodukt. Es zerfällt überwiegend unter Emission von γ -Strahlung mit Energien von 159 keV (Zerfallswahrscheinlichkeit 83,3%), 440 keV (0,4%) und 529 keV (1,4%) zu stabilem Tellur-123.

Die physikalische Halbwertszeit beträgt 13,3 Stunden.

Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 10,3 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Therapeutische Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Onkologie: Nachweis und Staging von Neuralleistumoren

- Szintigraphische Lokalisationsdiagnostik von Tumoren, die aus Geweben stammen, die embryonal aus der Neuralleiste hervorgehen. Hierzu gehören Phäochromozytome, Neuroblastome, Karzinoide, nicht-chromaffine Paragangliome (Chemodektome) und Ganglioneurome.
- Die Speicherfähigkeit und damit die Sensitivität der diagnostischen Darstellung ist für die folgenden Tumorarten unterschiedlich: Beim Phäochromozytom und Neuroblastom erfolgt in ca. 90%, beim Karzinoid in etwa 70% und beim medullären Schilddrüsen-Karzinom in ca. 35% der Fälle eine Anreicherung von Iobenguan.

- Szintigraphische Funktionsdiagnostik des Nebennierenmarks (Hyperplasie).

Kardiologie: Szintigraphische Darstellung der sympathischen Innervierung des Myokards

- AdreView ist ein Radiopharmazeutikum zur Beurteilung der sympathischen Innervierung des Myokards und dient als prognostischer Risikoindikator für die Progression einer symptomatischen Herzinsuffizienz, für potentiell tödlich verlaufende arrhythmische Ereignisse oder für Herztod bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II oder III und linksventrikulärer Dysfunktion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Die normale Dosis für Erwachsene beträgt bei onkologischen Untersuchungen 80 - 200 MBq. Höhere Aktivitäten können notwendig sein.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt bei der Darstellung der sympathischen Innervierung des Myokards 370 MBq.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosierung erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Es ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlungsexposition bei diesen Patienten möglich ist.

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.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische oder anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.

Kinder bis zu 2 Jahren:

Für Kinder bis zu zwei Jahren mit Ausnahme von Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.3) wird eine Aktivität von 4 MBq/kg Körpergewicht empfohlen, mindestens jedoch 40 MBq.

Kinder über 2 Jahre:

Für Kinder über zwei Jahre kann die Aktivität entsprechend der Empfehlung der „Paediatric Task Group der European Association of Nuclear Medicine“ anhand der folgenden Korrekturfaktoren ermittelt werden:

3 kg = 0,1	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

Art der Anwendung

Das Arzneimittel wird einmalig intravenös injiziert.

Die intravenöse Injektion ist langsam (30 Sekunden – 2 Minuten) durchzuführen, da es während der Applikation zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan aus den Speichergranula und damit als Folge zu einer hypertensiven Krise kommen kann.

Wegen der möglichen Gewebsschädigung ist sorgfältig darauf zu achten, dass es bei der Injektion von AdreView zu keiner Extravasation kommt.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildgebung

Darstellung von Neuralleistentumoren

Anteriore und posteriore Ganzkörperszintigraphie oder relevante Tumorlokalisationen werden unter Einzelphotonen-Emissions-Tomografie (Single photon emission computed tomography, SPECT)-Technik 24 Stunden nach Iobenguan (¹²³I)-Gabe durchgeführt. Falls erforderlich wird diese szintigraphische Untersuchung 24 Stunden später wiederholt.

Darstellung der sympathischen Innervierung des Myokards

Planare Szintigraphie des Thorax kann 15 ± 5 Minuten und 4.0 ± 0.5 Stunden nach Gabe von AdreView erfolgen. Eine SPECT-Untersuchung kann der planaren Szintigraphie angeschlossen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

AdreView darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Individuelle Nutzen/Risiko Abwägung

Das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko muss bei jedem Patienten durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. 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.

Ein sorgfältiges Abwägen des diagnostischen Nutzens einerseits und möglicher Risiken andererseits ist insbesondere bei folgenden Erkrankungen und Funktionsstörungen angezeigt: Hypertonie, 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.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Ein sorgfältiges Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist bei diesen Patienten erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2 und 5.3.

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

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydratisiert und in den ersten Stunden nach der Behandlung so häufig wie möglich zur Entleerung der Blase aufgefordert werden, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.

Arzneimittel, welche die Anreicherung des Iobenguan (¹²³I) in den adrenergen Speichervesikeln beeinträchtigen können, sollten rechtzeitig vor Anwendung des Iobenguan (¹²³I) abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Schilddrüse muss 1 Tag vor der AdreView-Anwendung und bis zu 5 Tage danach ausreichend blockiert werden, z. B. durch die orale Gabe von Kaliumjodid-Lösung oder Lugol'sche Lösung (Erwachsene: 100 mg Iodid täglich, Kinder: dem Körpergewicht angepasst) oder durch die Gabe von Natriumperchlorat (Erwachsene: 400 mg täglich, Kinder: dem Körpergewicht angepasst).

Nach der Untersuchung

Es ist darauf zu achten, dass der Patient nach der Untersuchung ausreichend Flüssigkeit zu sich nimmt und häufig die Blase entleert. Eine Kontamination durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität muss vermieden werden.

Besondere Warnhinweise

Bei der Verabreichung von AdreView an Phäochromozytompatienten ist zu beachten, dass aufgrund der Erkrankung die Katecholaminspiegel im Blut erhöht sein können. Da es während der Verabreichung zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan aus den Speichergranula und als Folge davon zu einer hypertensiven Krise kommen kann, muss die Injektion langsam und mit besonderer Vorsicht erfolgen. Bei einigen Patienten kann die Überwachung von EKG und Blutdruck erforderlich sein.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol 10,3 mg/ml.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische oder anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis 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

Durch den Kalziumantagonisten Nifedipin kann es zu einer längeren Verweildauer von Iobenguan (¹²³I) in den adrenergen Speichervesikeln kommen.

Für die nachfolgend genannten Substanzen ist bekannt, dass sie die Aufnahme von Iobenguan (¹²³I) in die adrenergen Speichervesikel vermindern:

Reserpin, Kalziumantagonisten (Nifedipin, Diltiazem, Verapamil), trizyklische Antidepressiva, die die Noradrenalin-Transporter-Funktion inhibieren (z.B. Amitriptylin und Derivate,

Imipramin und Derivate; Doxepin), Sympathomimetika (z.B. auch in Nasentropfen enthaltene, wie Phenylephrin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phenylpropanolamin), Phenothiazin und Cocain.

Nicht erwiesen, jedoch zu erwarten ist auch eine verminderte Anreicherung von Iobenguan (^{123}I) 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 Tumorgeweben verstärkt auftreten können. Diese Substanzen sollten, wenn ärztlich vertretbar, ca. 1 Woche (im Allgemeinen vier biologische Halbwertszeiten) vor einer Untersuchung mit Iobenguan (^{123}I) abgesetzt werden, um die Qualität der Untersuchung und damit die diagnostische Aussagekraft nicht zu beeinträchtigen und bei Therapieplanung die erreichbare Tumordosis nicht zu unterschätzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls es erforderlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, so ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Menstruation ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall muss die Strahlenexposition auf das für die benötigte klinische Information unumgängliche Mindestmaß verringert werden. Alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, müssen in Betracht gezogen werden.

Zur Embryotoxizität von Iodbenzylguanidin liegen keine Untersuchungen vor.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. AdreView darf daher nur bei vitaler Indikation verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen stark das Risiko für den Fetus und die Mutter übersteigt und soweit keine Alternativen zur Verfügung stehen.

Die Verabreichung von 200 MBq ergibt eine im Uterus absorbierte Dosis von 2,2 mGy. Strahlendosen über 0,5 mGy werden für den Fetus als potentiell Risiko betrachtet.

Stillzeit

Ein geringer Teil der verabreichten Aktivität tritt in die Muttermilch über. Bevor das Arzneimittel an eine stillende Mutter verabreicht wird, 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. Falls eine Anwendung erforderlich ist, sollte das Stillen für mindestens 3 Tage unterbrochen und die Muttermilch verworfen werden. Das Stillen kann wieder aufgenommen werden, wenn durch Kontrollmessungen gesichert ist, dass die Strahlenexposition des Kindes nicht mehr als 1 mSv beträgt.

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

Nach diagnostischer Anwendung von AdreView sind keine Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen zu erwarten.

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 1.000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1.000, 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

Beeinträchtigung des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Sehr selten wurden nach Anwendung von AdreView Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsrötung, Urtikaria, Schwindel und Schüttelfrost beobachtet.

Während der Untersuchung oder unmittelbar danach können Symptome wie Herzklopfen, Hitzegefühl, Luftnot, Erhöhung des Blutdrucks, oder Abdominalschmerz auftreten. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel jedoch nur bei schneller Injektion zu erwarten. Sie klingen innerhalb kurzer Zeit (weniger als 1 h) wieder ab.

Es ist nicht auszuschließen, dass es durch Iobenguan (¹²³I) zu einer Verdrängung von Noradrenalin aus den Speichergranula und damit zur hypertensiven Krise kommen kann. Bei einer hypertensiven Entgleisung kann eine sofortige Injektion eines schnell wirkenden α -Rezeptorenblockers (Phentolamin) und ggf. eines β -Rezeptorenblockers (Propranolol) die hypertensive Reaktion kupieren.

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 4,8 mSv liegt, sind diese Effekte 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 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 eine zu hohe Strahlenbelastung durch forcierte Diurese und möglichst häufige Blasenentleerungen reduziert werden. Die Eigenschaften des Radioisotops Iod-123 sowie die geringe Menge Iobenguan machen eine Überdosierung unwahrscheinlich.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung, Iobenguan (¹²³I), ATC code: V09IX01.

Iobenguan (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 Iobenguan vor allem in den chromaffinen Granula postganglionärer Neuronen des sympathischen Nervensystems und im Nebennierenmark aufgenommen und gespeichert.

Eine stark reduzierte Iobenguan-Anreicherung im Nebennierenmark in Gegenwart typischer „Uptake-I-Inhibitoren“ (trizyklische Antidepressiva, Kokain) zeigt, dass Iobenguan 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 Iobenguan wird zumindest teilweise aktiv in die Speichergranula chromaffiner Zellen des Nebennierenmarks transportiert; die Aufnahme wird durch Reserpin gehemmt. Iobenguan 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 Iobenguan nicht an α - oder β -Rezeptoren zu binden, da β -Blocker die Anreicherung des Iobenguan 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

Iobenguan wird nach intravenöser Anwendung im Blut vorwiegend zellgebunden (Erythrozyten und Thrombozyten) transportiert.

Aufnahme in die Organe und Halbwertszeit

Bei gesunden Probanden wurde intravenös injiziertes Iobenguan (¹²³I) rasch aus der Blutbahn eliminiert (ca. 50% innerhalb von 15 Minuten) und in Myokard, Leber, Lunge und Speicheldrüsen aufgenommen. Die Milz stellte sich deutlicher in den Spätaufnahmen dar.

Die myokardiale Aufnahme betrug innerhalb von 5 Minuten nach Injektion etwa 0,7% der injizierten Aktivität. Noch 5,5 Stunden nach Injektion wurde im Vergleich zur Aufnahme in das Mediastinum in der Lunge und im Myokard eine etwa dreifache, in der Leber eine etwa sechsfache Anreicherung beobachtet. Aus diesen Organen wurde der Tracer mit einer effektiven Halbwertszeit von ungefähr 12 Stunden ausgewaschen. Bei hohen Konzentrationen zirkulierender Katecholamine wurden höhere myokardiale Auswaschraten beobachtet.

Elimination

Innerhalb von 24 Stunden wurden durchschnittlich 64% des injizierten Iobenguan (¹²³I) renal ausgeschieden.

Die Guanidinseitenkette schützt das Iobenguan vor enzymatischer Oxidation, so dass der Wirkstoff vorwiegend unverändert im Urin wiedergefunden wird. Nur nach therapeutischen Iobenguan (¹³¹I)-Dosen wurden Abbauprodukte im Urin nachgewiesen. Hauptmetabolit mit ca. 4% der eingesetzten Radioaktivität war meta-Iodhippursäure (¹³¹I), die bei einzelnen Patienten, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auch in höheren

Konzentrationen vorkam. 6% der Radioaktivität wurden als freies Iodid wiedergefunden.

Lediglich 1 - 4% der Gesamtaktivität werden über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Spuren von Radioaktivität sind auch in Speichel, Schweiß und ausgeatmeter Luft nachweisbar.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die Organexpositionen und die effektive Dosis ansteigen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hunden wurde eine letale Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Bei geringeren Dosen (14 mg/kg Körpergewicht) konnten vorübergehend toxische Symptome beobachtet werden. Mehrmalige intravenöse Dosen von 20 bis 40 mg/kg Körpergewicht induzierten bei Ratten schwere toxische Wirkungen. Mehrmalige intravenöse Dosen von 5 bis 20 mg/kg Körpergewicht können Symptome wie Atemnot auslösen. Als Langzeitwirkung wurde jedoch nur eine leichte Zunahme des Leber- und Herzgewichtes beobachtet. Die wiederholte Gabe von 2,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht an Hunde löste Symptome wie Bluthochdruck sowie Herzfrequenz- und EKG-Veränderungen aus, die jedoch vorübergehender Natur waren.

Bei den üblichen Dosierungen von 80 bis 200 MBq AdreView werden im Regelfall weniger als 1,5 mg Iobenguan entsprechend 0,0214 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Diese Menge steht zu Dosen, die im Tierversuch toxische Wirkungen zeigten, etwa im Verhältnis 1 : 650.

Dieses Arzneimittel ist nicht für eine regelmäßige oder kontinuierliche Verabreichung bestimmt.

Bisher liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von Iobenguan (¹²³I) vor. In den verwendeten Testsystemen konnten keine mutagenen Wirkungen von Iobenguan (¹²³I) festgestellt werden. Untersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht 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/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 Frühgeborenen und Neugeborenen kontraindiziert.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol 10,3 mg/ml, Iobenguanhemisulfat <0,16 mg/ml, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Um die Stabilität des Radiopharmazeutikums 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

Der Inhalt einer Durchstechflasche kann für mehr als eine Injektion, bis zum Ablauf des Verfalldatums (36 Stunden nach dem Kalibriertermin) verwendet werden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Entnahme des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AdreView ist eine klare, farblose Lösung in einer 10-ml-Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe. Das Arzneimittel wird in einem geeigneten Bleitopf geliefert.

Packungsgrößen

Aktivität (MBq)	Volumen
37	0,5 ml
74	1,0 ml
111	1,5 ml
148	2,0 ml
185	2,5 ml
222	3,0 ml
259	3,5 ml
296	4,0 ml

Aktivität (MBq)	Volumen
333	4,5 ml
370	5,0 ml
407	5,5 ml
444	6,0 ml
481	6,5 ml
518	7,0 ml
555	7,5 ml
592	8,0 ml

Auf jeder Durchstechflasche sind der Inhalt in ml und die Iod-123-Aktivität in MBq angegeben.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

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

Die Vorbereitung radioaktiver Arzneimittel sollte den Anforderungen des Strahlenschutzes und der pharmazeutischen Qualität gerecht werden.

Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Wenn die Unversehrtheit der Verpackung nicht gegeben ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Die Verabreichung sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination und einer

Strahlenexposition für den Anwender minimal ist. Angemessene Schutzmaßnahmen sind zu ergreifen.

Mit radioaktiven Arzneimitteln behandelte Patienten stellen einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Ausscheidungen der Patienten dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen gemäß 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. Radioaktiver Abfall, einschließlich nicht verwendeter radioaktiver Arzneimittel, ist gemäß den gesetzlichen Vorschriften und Auflagen zu entsorgen.

Gesetzliche Bestimmungen:

„Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen

(Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)“ vom 20.7.2001, in der jeweils gültigen Fassung.

„Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)“ vom 17.10.2011.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
38110 Braunschweig

8. ZULASSUNGSNUMMER

18974.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 1997

Datum der letzten Verlängerung: 24. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

09/2013

11. DOSIMETRIE

Gemäß ICRP 80 beträgt die durchschnittliche Strahlenexposition nach intravenöser Anwendung von Iobenguan (¹²³I) bei ausreichender Schilddrüsenblockade:

Organ	Absorbierte Dosis pro applizierter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	Kinder			
		15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blasenwand	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Knochenoberfläche	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Gehirn	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Brust	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Gallenblase	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
Gastrointestinaltrakt					
Magenwand	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Dünndarm	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
oberer Dickdarm	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058
unterer Dickdarm	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043
Herz	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Nieren	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Leber	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Lunge	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muskulatur	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Oesophagus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovarien	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Pankreas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Rotes Knochenmark	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Haut	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Milz	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testes	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymusdrüse	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Schilddrüse	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Uterus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Übrige Gewebe	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Effektive Dosis (mSv) je MBq	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

Bei Verabreichung von 200 MBq (onkologische Indikation) beträgt die effektive Dosis 2,6 mSv, bei Verabreichung von 370 MBq (kardiologische Indikation) beträgt die effektive Dosis 4,8 mSv (jeweils für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg). Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die Organexpositionen und die effektive Dosis ansteigen.

Zum Kalibrierzeitpunkt beträgt die Radionuklidreinheit mindestens 99,9% und die wichtigsten Radionuklidverunreinigungen (I-125 und Te-121) liegen unter 0,05%.

Die Strahlenexposition (effektive Dosis je 200 MBq) durch Iod-125-MIBG beträgt bei einem Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht weniger als 0,0098 mSv (etwa 0,4% der Gesamtexposition) und ist somit vernachlässigbar gering.

12. ANWEISUNG ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Nicht zutreffend.

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig