

Gebrauchsinformation und Fachinformation

MIBG (I123) Injection DRN 5379

Injektionslösung

Wirkstoff: Iobenguan (^{123}I)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie sich das Arzneimittel durch Ihren Arzt verabreichen lassen.

Dieses Arzneimittel ist speziell für diagnostische Untersuchungen vorgesehen und darf daher nur nach Anweisung Ihres Arztes angewendet werden.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

1. Was ist MIBG (I123) Injection und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MIBG (I123) Injection beachten?
3. Wie ist MIBG (I123) Injection anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist a MIBG (I123) Injection aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist MIBG (I123) Injection und wofür wird es angewendet?

MIBG (I123) Injection ist ein radioaktives Diagnostikum zur intravenösen Anwendung.

- Szintigrafische Lokalisation von Tumoren, die von Zellen gebildet sind, die der Neuralleiste entstammen (Phäochromozytom, Paragangliom, Chemodektom und Ganglioneurom).
- Erkennung, Stadieneinteilung und therapeutische Nachsorge bei der Behandlung des Neuroblastoms.
- Bestimmung der Speicherfähigkeit für Iobenguan (^{123}I) zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer Strahlentherapie mit Iobenguan (^{123}I).
Hinweis: 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 ca. 70 % und beim medullären Schilddrüsenkarzinom in nur ca. 35 % der Fälle eine Anreicherung von Iobenguan.
- Funktionsuntersuchungen des Nebennierenmarks (Hyperplasie) und des Myokards (sympathische Innervation).

2. Was müssen Sie vor der Anwendung von MIBG (I123) Injection beachten?

MIBG (I123) Injection darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff Iobenguan (^{123}I) oder einen der sonstigen Bestandteile von MIBG (I123) Injection sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von MIBG (I123) Injection ist erforderlich,

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur durch qualifizierte Personen, die im Besitz einer staatlichen Genehmigung für die Verwendung und den Umgang mit Radionukliden sind, angewendet werden. Dieses radioaktive Arzneimittel darf nur durch berechtigte Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Inempfangnahme, Lagerung und Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen örtlichen Behörden.

Radioaktive Arzneimittel sind vom Anwender unter Berücksichtigung der radiologischen Sicherheit und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zuzubereiten. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den Erfordernissen der „Guten Pharmazeutischen Herstellungspraxis“ zu treffen.

Eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung ist 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 Gefäßerkrankungen, Cor pulmonale, unausgeglichene diabetische Stoffwechsellage sowie bei Hyperkalzämie und Hypokalzämie.

Eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko ist vorzunehmen, da es bei renaler Beeinträchtigung zu einer erhöhten Strahlenexposition kommen kann.

Aufgrund des möglichen Risikos durch ionisierende Strahlung sollte MIBG (I123) Injection bei Kindern unter 18 Jahren nicht eingesetzt werden, es sei denn, dass der Wert der zu erwartenden klinischen Information das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt.

Bei jedem Patienten ist sorgfältig zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen. 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.

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika (zu dieser Gruppe gehört auch die als Antioxidans enthaltene Gentisinsäure) eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung dieses Arzneimittels Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zurate gezogen werden. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Arzneimittel, welche die Anreicherung des Iobenguans in den adrenergen Speichervesikeln beeinträchtigen können, sollten rechtzeitig vor der Anwendung von MIBG (I123) Injection DRN 5379 abgesetzt werden (siehe Wechselwirkungen).

Um die Strahlenexposition der Schilddrüse zu verhindern, ist eine Blockierung erforderlich – z. B. durch orale Verabreichung von Natriumperchlorat oder Kaliumiodid-Lösung. Die Schilddrüsenblockade sollte 1 Tag vor Verabreichung von MIBG (I123) Injection DRN 5379 beginnen und mindestens 3 Tage nach der Untersuchung fortgesetzt werden. Die Blockade mit Natriumperchlorat erfolgt durch Verabreichung von ca. 400 mg/Tag bei Erwachsenen. Die Blockade mit Kaliumiodid, Kaliumiodat oder Lugolscher Lösung muss bei Erwachsenen mit einer 100 mg Iod/Tag äquivalenten Dosis durchgeführt werden; entsprechende Dosisanpassung bei Kindern.

Es ist darauf zu achten, dass der Wasserhaushalt des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ausgeglichen ist und der Patient aufgefordert wird, nach der Untersuchung ausreichend zu trinken sowie häufig die Blase zu entleeren.

Da es während der Verabreichung zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan aus den Speichergranula und somit 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.

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

Bei Anwendung von MIBG (I123) Injection mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Für die nachfolgend genannten Substanzen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Anreicherung von Iobenguan (^{123}I) in den adrenergen Speichervesikeln verlängern oder vermindern können: Durch den Kalziumantagonisten Nifedipin kann es zu einer verstärkten Anreicherung von Iobenguan (^{123}I) kommen. Durch Reserpin, Kalziumantagonisten (Nifedipin, Diltiazem, Verapamil), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin und Derivate wie Doxepin, Amoxepin; Imipramin und Derivate), Sympathikomimetika (z. B. auch in Nasentropfen enthaltene, wie Phenylephrin, Ephedrin, Phenylpropanolamin), Phenothiazine und Cocain kann die Anreicherung von Iobenguan (^{123}I) vermindert werden. Nicht erwiesen, jedoch zu erwarten ist auch eine verminderte Anreicherung von Iobenguan (^{123}I) bei einer Therapie mit Metoprolol, bei einer Therapie mit anderen 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 sollen, 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.

Inkompatibilitäten

MIBG (I123) Injection DRN 5379 weist eine Inkompatibilität mit Natriumchlorid-Lösung auf. *In vitro* kann durch das Chlorid-Ion eine Freisetzung von Radioiod verursacht werden. Eine eventuelle Verdünnung von MIBG (I123) Injection DRN 5379 sollte daher mit Wasser für Injektionszwecke erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 sollte die Strahlenexposition auf das für die benötigte klinische Information unumgängliche Mindestmaß verringert werden.

Alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, sollten in Erwägung gezogen werden.

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren schließen auch eine Strahlenexposition des Feten ein. Die Verabreichung von 200 MBq ergibt eine im Uterus absorbierte Dosis von 2,2 mGy.

Strahlendosen über 0,5 mGy werden für den Feten als potenzielles Risiko betrachtet.

Iobenguan (^{123}I) darf daher während der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation, und nur soweit keine Alternativen zur Verfügung stehen, verabreicht werden.

Zur Embryotoxizität von Iobenguan liegen keine Untersuchungen vor.

Stillzeit

Iobenguan (^{123}I) tritt zum Teil in die Muttermilch über. Bevor das Arzneimittel 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.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen sind nicht beschrieben und nicht zu erwarten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von MIBG (I123) Injection

Iobenguan (¹²³I) enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Injektionslösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist MIBG (I123) Injection anzuwenden?

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 80-200 MBq.

Eine besondere Dosierung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 6 Monaten beträgt die empfohlene Dosis 4 MBq/kg Körpergewicht, maximal 40 MBq.

Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren wird eine Dosis von 4 MBq/kg Körpergewicht empfohlen, mindestens jedoch 40 MBq.

Für Kinder über zwei Jahre wird eine auf das Körpergewicht bezogene Aktivitätsbemessung nach folgender Formel oder Tabelle empfohlen:

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

Die „Pediatric Task Group der European Association of Nuclear Medicine“ empfiehlt, bei Kindern je nach Körpergewicht die Erwachsenenendosierung um den folgenden Faktor zu reduzieren:

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

Art und Dauer der Anwendung

Die Injektion muss langsam (30 Sekunden-2 Minuten) erfolgen, da es während der Applikation zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan aus den Speichergranula und somit zu einer hypertensiven Krise kommen kann.

Die besten Ergebnisse einer Ganzkörperszintigrafie von vorn und hinten und/oder relevante Teilaufnahmen und/oder SPECT-Aufnahmen werden 24 Stunden nach der Verabreichung von Iobenguan (¹²³I) erzielt. Diese Darstellungen werden eventuell nach 48 Stunden wiederholt.

Bei der Verabreichung von MIBG (I123) Injection ist besondere Vorsicht geboten, um eine paravasale Injektion von Aktivität zu vermeiden.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge MIBG (I123) Injection angewendet wurde, als vorgesehen Überdosierungseffekte sind vor allem auf die Freisetzung von Adrenalin durch Iobenguan (^{123}I) zurückzuführen. Dieser Effekt ist nur von kurzer Dauer und erfordert blutdrucksenkende Maßnahmen wie Injektion eines schnell wirkenden α -Rezeptorenblockers (z. B. Phentolamin) in Kombination mit einem β -Rezeptorenblocker (z. B. Propranolol). Tritt eine hypertensive Krise auf, ist eine Behandlung mit β -Adrenozeptor-Antagonisten (z. B. Propranolol) wirksam.

Da Iobenguan (^{123}I) über die Nieren ausgeschieden wird, kann bei Überdosierung der Radioaktivität die Strahlenexposition durch den Harnfluß fördernde Maßnahmen (forcierte Diurese) und häufige Blasenentleerung reduziert werden.

Die Eigenschaften des Radioisotops Iod-123 sowie die geringen Substanzmengen, die bei diagnostischer Anwendung von Iobenguan (^{123}I) injiziert werden, lassen eine Überdosierung unwahrscheinlich erscheinen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann MIBG (I123) Injection Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Sehr selten wurden nach Anwendung von Iobenguan (^{123}I) Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsrötung, Urtikaria, Schwindel und Schüttelfrost beobachtet. Bei zu schneller Injektion können während der Untersuchung oder unmittelbar danach Symptome wie Herzklopfen, Hitzegefühl, Luftnot, Erhöhung des Blutdrucks oder Abdominalschmerz auftreten.

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

Es ist nicht auszuschließen, dass es durch Iobenguan (^{123}I) zu einer Verdrängung von Noradrenalin aus den Speichergranula und damit zur hypertensiven Krise kommen kann. In diesem Fall sind die in der Sektion "Überdosierung" beschriebenen Maßnahmen zu ergreifen.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die meisten nuklearmedizinischen Untersuchungen mit niedrigen effektiven Strahlendosen von weniger als 20 mSv durchgeführt werden, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Die effektive Strahlendosis liegt bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität dieses Arzneimittels bei 2,6 mSv.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie **Nebenwirkungen** bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Nuklearmediziner**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist a MIBG (I123) Injection aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf Behältnis und äußerer Umhüllung angegebenen Verfallzeitpunktes nicht mehr angewendet werden. Der Aktivitätsreferenztermin und der Verfallzeitpunkt (20 Stunden nach Aktivitätsreferenzzeit) sind auf dem Etikett der Abschirmung (versiegelter Behälter) angegeben und erscheinen ebenfalls auf den jeweiligen Versandunterlagen.

Aufbewahrungsbedingungen

Das Fläschchen ist bei 15 – 25 °C (Raumtemperatur) zu lagern.

Besondere Lagerbedingungen sind nicht erforderlich, außer einer geeigneten Abschirmung der emittierten Strahlung.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Nach dem Aufstechen muss die Lösung innerhalb von 8 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung enthält kein Konservierungsmittel.

6. Weitere Informationen

Was MIBG (I123) Injection enthält

Der Wirkstoff ist: Iobenguan (^{123}I).

1 ml Injektionslösung enthält zum Referenzzeitpunkt 74 MBq Iobenguan (^{123}I) (entsprechend 2 ng Iobenguan (^{123}I) – Hemisulfat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Iobenguanhemisulfat (meta-Iodbenzylguanidinhemisulfat), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat 2 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie MIBG (I123) Injection aussieht und Inhalt der Packung

Klare farblose Lösung.

Durchstechflasche mit 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 oder 5,0 ml Injektionslösung.

Die Durchstechflasche enthält am Aktivitätsreferenzzeitpunkt 74 MBq Iobenguan (^{123}I) pro ml. Die Aktivität und das Volumen der Injektionslösung sind auf der Packung angegeben. Ein Fläschchen ist durch einen Bleibehälter abgeschirmt und wird in einem versiegelten Blechbehälter geliefert.

Pharmazeutischer Unternehmer

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Niederlande

Pharmazeutischer Hersteller

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Niederlande

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im Mai 2019

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Weitere Angaben für Fachkreise

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum für die Tumordiagnostik.

ATC-Code: V09I X 01

Iobenguan ist ein Analogon des Neurotransmitters Noradrenalin und gleichzeitig des Antisymphotonikums Guanethidin. Iobenguan (^{123}I) wird wie Noradrenalin vor allem in den chromaffinen Granula postganglionärer Neurone des sympathischen Nervensystems und im Nebennierenmark aufgenommen und gespeichert. Dies gilt sowohl für normale als auch transformierte adrenerge Gewebe. Die Aufnahme von Iobenguan (^{123}I) in neuroendokrine Tumore, die aus der Neuralleiste abstammen, erfolgt bei niedrigen Konzentrationen (diagnostische Anwendung) durch einen aktiven Transportmechanismus, der durch Stoffe wie Cocain und Imipramin gehemmt werden kann. Ein Teil des intrazellulär aufgenommenen Iobenguan wird durch einen aktiven Mechanismus in die Speichergranula der Zellen transportiert.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Aufnahme von Iobenguan über die Zellmembranen sowohl von normalen als auch transformierten Zellen adrenergen Gewebes geschieht bei niedrigen Plasmakonzentrationen des Arzneimittels durch einen aktiven Prozess. So wurde im Tierversuch gezeigt und in der klinischen Anwendung bestätigt, dass typische Blockierer des Katecholaminaufnahmemechanismus, wie z. B. trizyklische Antidepressiva und Reserpin, die Anreicherung von Iobenguan im Nebennierenmark drastisch reduzieren. Bei hohen Plasmakonzentrationen des Iobenguan gelangt das Arzneimittel hauptsächlich durch passive Diffusion in die Zellen. Dieser Mechanismus kann nicht gesättigt werden und ist einer Hemmung in geringerem Maße zugänglich.

Intrazelluläres Iobenguan (^{123}I) wird zumindest teilweise aktiv in die chromaffinen Granula der Zellen transportiert. Iobenguan 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 Iobenguan jedoch anscheinend nicht mit α - oder β -Rezeptoren: β -Blocker haben keinen Einfluss auf die Anreicherung des Iobenguan im Nebennierenmark und nur hohe Konzentrationen eines α -Blockers konnten im Tierversuch eine deutliche Hemmung der Iobenguan-Anreicherung bewirken.

Toxikologische Eigenschaften

Eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht ist bei Hunden eine letale Dosis. Geringere Dosen (14 mg/kg Körpergewicht) verursachen vorübergehende klinische Anzeichen toxischer Wirkungen. Intravenöse Mehrfachdosen von 20 bis 40 mg/kg Körpergewicht induzieren bei Ratten Zeichen schwerwiegender klinischer Toxizität. Intravenöse Mehrfachdosen von 5 bis 20 mg/kg Körpergewicht induzieren klinische Symptome einschließlich schwerer Atemnot, als Langzeitwirkung ist jedoch nur eine geringe Erhöhung des Gewichts von Leber und Herz zu beobachten. Mehrfachdosen von 2,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht bei Hunden induzieren klinische Wirkungen mit erhöhtem Blutdruck, Veränderungen der Herzfrequenz und Erregungsleitung, alle Symptome waren jedoch vorübergehender Natur.

Bei den verwendeten Testsystemen konnte keine mutagene Wirkung aufgezeigt werden. Untersuchungen zur karzinogenen Wirkung von Iobenguan wurden bisher nicht veröffentlicht. Bisher liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität von Iobenguan (^{123}I) vor.

Aufgrund der in der Diagnostik verabreichten niedrigen Substanzmengen sind mögliche kanzerogene Wirkungen des radioaktiven Arzneimittels eher als Folge der Strahlenexposition denn infolge der Substanzeigenschaften denkbar.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung wird Iobenguan vor allem zellgebunden (Erythrozyten, Thrombozyten) im Blut transportiert. In den ersten Minuten nach der Injektion erfolgt eine rasche renale Filtration, die nach wenigen Minuten wieder abfällt.

Das Verteilungsmuster von Iobenguan umfasst eine schnelle Anfangsaufnahme in der Leber (33 % der verabreichten Dosis) und eine sehr viel geringere Aufnahme in den Lungen (3 %), im Myokard (0,8 %), der Milz (0,6 %) und in den Speicheldrüsen (0,4 %). Die schnelle Aufnahme in Leber und Herz bleibt während der ersten 30 Minuten nach der Injektion konstant. Für die Anreicherung im Myokard konnte eine negative Korrelation zur Speicherung in Katecholaminstoffwechsel-aktiven Tumoren und deren Metastasen festgestellt werden.

Die Darstellung des Kolons variiert sehr stark. Die Aufnahme in gesunden Nebennieren (Nebennierenmark) kann zur Darstellung mit Iobenguan (^{123}I) führen. Hyperplastische Nebennieren weisen eine hohe Aufnahme auf.

Die Halbwertszeiten des Iobenguan (^{123}I) in den verschiedenen Organen weisen sehr große interindividuelle Unterschiede auf. Die ermittelten Werte betragen im Blut 38 ± 11 Stunden, in der Leber 50 ± 17 Stunden und im Gewebegrund $55,1 \pm 23$ Stunden. Bei Kindern wurden in der Leber Halbwertszeiten von 8-145 Stunden gemessen.

Iobenguan wird zum großen Teil unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion werden innerhalb von 3 Stunden 11-26 % der injizierten Menge renal ausgeschieden. Nach 24 Stunden sind im Mittel 55 % über die Nieren ausgeschieden. 70 bis 90 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 4 Tagen im Harn wiedergefunden. Mit den Faeces werden etwa 1-4 % der injizierten Menge ausgeschieden.

Folgende Stoffwechselzerfallsprodukte lassen sich im Harn wiederfinden: Radioiodid, radioiodierte meta-Iodhippursäure, radioiodiertes Hydroxyiodobenzylguanidin und radioiodierte meta-Iodobenzoesäure. Diese Substanzen machen ca. 5 bis 15 % der verabreichten Dosis aus.

Zulassungsnummer

28548.00.00

Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

06. April 1998/06. August 2009

Dosimetrie

Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Iod-123:

Iod-123 ist ein Zyklotronprodukt. Es zerfällt überwiegend unter Emission von Gammaquanten mit Energien von 159 keV (83,4 %), 440 keV (0,4 %) und 529 keV (1,4 %) zu stabilem Tellur-123. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 13,2 Stunden.

Die Daten stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 80 „Radiation doses to patients from radiopharmaceuticals“.

Organ	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

MIBG (I123) Injection DRN 5379 enthält keine Verunreinigungen mit Iod-124, jedoch eine geringe Verunreinigung mit Iod-125 (maximal 0,15 % oder 0,3 MBq für 200 MBq verabreichte Iod-123-Aktivität).

Strahlenexposition durch ^{125}I (Nach ICRP 53):

	Erwachsene	15 J.	10 J.	5 J.	1 J.
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,049	0,063	0,098	0,15	0,29

Bei Verabreichung von 200 MBq ^{123}I beträgt die effektive Dosis 2,6 mSv (für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg).

Die oben genannten Daten gelten für eine normale Pharmakokinetik. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können die effektive Äquivalentdosis und die von den Organen aufgenommene Strahlendosis höher sein.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt/ Massnahmen für die Entsorgung

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln ist ein Risikofaktor für Dritte aufgrund der äußeren Strahlenbelastung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. Daher sind die im Rahmen der Strahlenschutzverordnung festgelegten Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Nicht verwendetes Iobenguan (^{123}I) sollte man stehen und zerfallen lassen, bis die Aktivität soweit abgesunken ist, dass das Präparat nach den strahlenrechtlichen Bestimmungen nicht mehr als radioaktiv betrachtet wird. Danach können die Reste unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung als Abfall beseitigt werden. Radioaktive Abfälle sind gemäß den besonderen Bestimmungen für radioaktives Material zu entsorgen.

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig