



Radioaktives Arzneimittel

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIBG (I123) Injection DRN 5379, 74 MBq/ml, Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 74 MBq Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) zum Kalibrierzeitpunkt und 0,5 mg Iobenguanhemisulfat.

Iod ( $^{123}\text{I}$ ) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13,2 h unter Emission von reiner Gammastrahlung mit einer überwiegenden Energie von 159 keV (83,6 %) und Röntgenstrahlung von 27 keV zu stabilem Tellur-123.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose oder leicht gelbe Lösung.

Der pH-Wert des Produkts beträgt 4,0 - 5,0.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

- Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren wie Phäochromozytome, Paragangliome, Chemodektome und Ganglioneurome.
- Erkennung, Stadieneinteilung und therapeutische Nachsorge bei der Behandlung des Neuroblastoms.
- Bestimmung der Speicherfähigkeit für Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) zur Therapieplanung.
- Funktionsuntersuchungen des Nebennierenmarks (Hyperplasie) und des Myokards (sympathische Innervation).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

Der empfohlene Aktivitätsbereich liegt bei 110-400 MBq, bezogen auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht (70 kg).

##### Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist kein spezielles Dosierungsschema erforderlich.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit Vorsicht und unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe erfolgen. Die bei Kindern und Jugendlichen anzuwendenden Aktivitäten können gemäß der EANM-Dosage Card (2016) nach folgender Formel berechnet werden:

$$A[MBq]_{\text{verabreicht}} = \text{Baseline-Aktivität} \times \text{Faktor (mit einer Baseline-Aktivität von 28,0)}$$

Gewicht (kg)	Faktor	Gewicht (kg)	Faktor	Gewicht(kg)	Faktor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52 - 54	11,29
14	3,57	34	7,72	56 - 58	12,00
16	4,00	36	8,00	60 - 62	12,71
18	4,43	38	8,43	64 - 66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Bei sehr kleinen Kindern (bis zu 1 Jahr) ist eine Mindestaktivität von 37 MBq notwendig, um Aufnahmen ausreichender Qualität zu erzielen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MIBG (I123) Injection bei pädiatrischen Patienten < 1 Monat wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

### Art der Anwendung

Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme.

MIBG (I123) Injection wird durch langsame (über mindestens 5 Minuten) intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Falls erforderlich, kann das Verabreichungsvolumen durch Verdünnung erhöht werden.

Der niedrige pH-Wert der Lösung kann Schmerzen an der Injektionsstelle verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Verabreichung von MIBG (I123) Injection wird eine (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung zum Nachspülen empfohlen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

### Bilderfassung

- *Bildgebung neuroendokriner Tumore*: 24 Stunden nach der Verabreichung von MIBG (I123) Injection können szintigraphische anteriore und posteriore Ganzkörperaufnahmen und/oder relevante „Spot“-Aufnahmen und/oder SPECT-Aufnahmen erstellt werden. Diese Scans werden gegebenenfalls nach 48 Stunden wiederholt.
- *Myokardbildgebung*: anteriore planare Aufnahmen des Brustkorbs 15 Minuten (frühe Aufnahme) und 4 Stunden (späte Aufnahme) nach Verabreichung von MIBG (I123) Injection, gegebenenfalls gefolgt von einer Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Treten Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen auf, darf keine weitere Anwendung des Arzneimittels erfolgen und es muss bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, müssen geeignete Arzneimittel und Notfallinstrumente (z. B. Trachealtubus, Beatmungsgerät) bereitstehen.

#### Individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung

Bei jedem Patienten muss die Strahlenbelastung durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so niedrig wie möglich sein, um die erforderlichen diagnostischen Informationen zu erhalten.

#### Patienten mit Beeinträchtigung des sympathischen Nervensystems

Bei Patienten, die an Erkrankungen leiden, die die Funktion des Nervensystems oder des Sympathikus beeinflussen, wie z. B. Parkinson-Syndrom, kann ungeachtet der kardialen Pathologie eine Abnahme der kardialen MIBG (I123) Injection-Aufnahme beobachtet werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Eine schwere Niereninsuffizienz kann die Ergebnisse der Bildgebung beeinträchtigen, da Iobenguan (<sup>123</sup>I) hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird.

#### Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Die Indikation muss besonders streng gestellt werden, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

### Vorbereitung des Patienten

- Arzneimittel, von denen bekannt ist oder erwartet wird, dass sie die Aufnahme von MIBG (I123) Injection verringern, sollten vor der Behandlung abgesetzt werden (in der Regel 4 biologische Halbwertszeiten) (siehe Abschnitt 4.5).
- Um die Strahlendosis für die Schilddrüse zu minimieren, sollte die Aufnahme von freiem Iodid in die Schilddrüse mit oral verabreichtem stabilem Iod verhindert werden:
  - Bei Erwachsenen sollte die Schilddrüsenblockade etwa 1 Stunde vor der Injektion von MIBG (I123) Injection durch eine einmalige Verabreichung von Kaliumiodid (130 mg) oder Kaliumiodat (170 mg) erfolgen (siehe Tabelle 1 unten).
  - Bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen sollte die Schilddrüsenblockade durch Verabreichung von Kaliumiodid oder Kaliumiodat etwa 1 Stunde vor der MIBG (I123) Injektion, am Abend des Injektionstages und am folgenden Tag (insgesamt 3 Einnahmen in 2 Tagen) erfolgen. Die empfohlene Dosis für die Schilddrüsenblockade sollte sich nach der Altersgruppe des Patienten richten (siehe Tabelle 1 unten).

Tabelle 1: Empfohlene Dosen pro Einnahme für die Schilddrüsenblockade, bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Altersgruppe des Patienten	Kaliumiodid (mg)	Kaliumiodat (mg)
Säuglinge (1 Monat-3 Jahre)*	32	42
Kinder (3 – 12 Jahre)*	65	85
Jugendliche (> 12 Jahre)*	130	170
Erwachsene **	130	170

\* 3 Einnahmen in 2 Tagen erforderlich

\*\* nur 1 Einnahme erforderlich

- Kaliumperchlorat oder Natriumperchlorat können bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber Iod in der Anamnese verwendet werden.
- Bei Kindern und Säuglingen kann bei der Durchführung von SPECT-Aufnahmen eine Sedierung erforderlich sein.
- Der Patient sollte vor dem Beginn der Untersuchung gut hydriert sein und aufgefordert werden, während der ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition zu verringern.

### Spezifische Warnhinweise

Die Aufnahme von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) in die chromaffinen Granula kann theoretisch eine rasche Noradrenalinausschüttung verursachen, die zu einer hypertensiven Krise führen kann. Dies erfordert eine ständige Überwachung des Patienten während der Verabreichung. MIBG (I123) Injection muss langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Eine paravenöse Injektion muss aufgrund des Risikos einer lokalen Gewebsnekrose vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Injektion sollte streng intravenös erfolgen, um eine lokale Anreicherung von MIBG (I123) Injection und Strahlung zu vermeiden. Im Falle einer paravenösen Injektion sollte die Injektion sofort abgebrochen werden, die Injektionsstelle erwärmt und in erhöhter Position gelagert werden. Wenn eine Strahlennekrose auftritt, kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

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

Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf eine Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Für die nachfolgend genannten Substanzen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Anreicherung von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) in den adrenergen Speichervesikeln verlängern oder vermindern können: Durch den Kalziumantagonisten Nifedipin kann es zu einer verstärkten Anreicherung von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) 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 ( $^{123}\text{I}$ ) vermindert werden. Nicht erwiesen, jedoch zu erwarten ist auch eine verminderte Anreicherung von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) 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 ( $^{123}\text{I}$ ) 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 beabsichtigt ist, bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, muss unbedingt festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Solange nicht das Gegenteil nachgewiesen wurde, muss grundsätzlich von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Regelblutung ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall (Ausbleiben der Regelblutung, sehr unregelmäßige Periode etc.) sind der Patientin alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewandt werden, anzubieten (sofern solche Methoden verfügbar sind).

##### Schwangerschaft

Untersuchungen mit Radionukliden an Schwangeren führen auch zur Bestrahlung des Fötus. Daher dürfen während der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der erwartete Nutzen das Risiko für Mutter und Fötus bei weitem überwiegt.

##### Stillzeit

Vor Anwendung eines Radiopharmakons in der Stillzeit sollte erwogen werden, ob die Anwendung des Radionuklids bis nach dem Abstillen verschoben werden kann; bei der Wahl des am besten geeigneten Radiopharmakons sollte dabei auch die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch berücksichtigt werden. Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) tritt zum Teil in die Muttermilch über. Wird die Anwendung als erforderlich angesehen, muss das Stillen für 3 Tage unterbrochen und die in dieser Zeit abgepumpte Milch verworfen werden.

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

MIBG (I123) Injection hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält Nebenwirkungen, sortiert nach Systemorganklassen gemäß MedDRA.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $<1/1000$ ); Sehr selten ( $<1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<i>Systemorganklasse (SOC)</i>	<i>Nebenwirkungen*</i>	<i>Häufigkeit</i>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Anaphylaktoide Reaktion	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen Parästhesie	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitationen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	transiente Hypertonie Erröten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Krämpfe, Abdominalschmerz Übelkeit Erbrechen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Ausschlag Erythem	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Lokalisiertes Ödem Reaktion an der Injektionsstelle Wärmegefühl Schüttelfrost	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Strahlennekrose nach paravenöser Medikamentenverabreichung	Nicht bekannt

\* *Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen*

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Katecholaminkrise

Bei zu schneller Verabreichung des Arzneimittels können bereits während oder unmittelbar nach der Verabreichung Palpitationen, Tachykardie, Dyspnoe, Wärmegefühl, vorübergehende Hypertonie, abdominale Krämpfe und Schmerzen auftreten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Innerhalb einer Stunde verschwinden diese Symptome.

#### Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Erröten, Ausschlag, Erythem, Urtikaria, Übelkeit, Schüttelfrost und andere Symptome anaphylaktischer Reaktionen sind aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).

### Reaktionen an der Injektionsstelle bei paravenöser Verabreichung

Es wurden lokale paravenöse Verabreichungen berichtet, die lokale Gewebereaktionen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, lokalisierte Ödeme und Strahlennekrose verursachen können (siehe Abschnitt 4.4).

### Allgemeiner Hinweis

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen.

Da die effektive Dosis 5,2 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 400 MBq verabreicht wird, sind diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Dieses Arzneimittel darf nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen verabreicht werden. Das Risiko einer Strahlenüberdosierung ist daher theoretisch. Im Falle der Verabreichung einer Strahlenüberdosierung durch MIBG (I123) Injection sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Überdosierungseffekte von MIBG (I123) Injection sind auf die Freisetzung von Adrenalin zurückzuführen. Dieser Effekt ist nur von kurzer Dauer und erfordert blutdrucksenkende Maßnahmen. Die sofortige Injektion eines schnell wirkenden  $\alpha$ -Rezeptorenblockers (Phentolamin), gefolgt von einem  $\beta$ -Rezeptorenblocker (Propranolol), ist erforderlich. Aufgrund der renalen Elimination ist die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen Urinflusses wichtig, um den Einfluss der Strahlung zu verringern. MIBG (I123) Injection ist nicht dialysierbar. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum, Tumorerkennung.

ATC-Code: V09I X 01

#### Wirkmechanismus

Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) ist ein radioiodiertes Aralkylguanidin. Seine Struktur enthält die Guanidingruppe von Guanethidin, die mit einer iodierten Benzylgruppe verbunden ist. Wie Guanethidin sind auch die Aralkylguanidine adrenerge Neuronenblocker. Infolge einer funktionellen Ähnlichkeit zwischen adrenergen Neuronen und den chromaffinen Zellen der Nebenniere ist Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) in der Lage, sich bevorzugt im Nebennierenmark zu lokalisieren. Darüber hinaus findet eine Lokalisierung im Herzmuskel statt.

Von den verschiedenen Aralkylguanidinen ist Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) die bevorzugte Substanz, da es die geringste Leberaufnahme und die beste *in vivo*-Stabilität aufweist, was zu der geringsten erreichbaren Schilddrüsenaufnahme des freigesetzten Iodids führt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

In den chemischen Konzentrationen, die für diagnostische Untersuchungen verwendet werden, scheint Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) keine pharmakodynamischen Wirkungen zu haben. Allerdings kann Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) die Freisetzung von Noradrenalin aus den chromaffinen Granula erhöhen und eine vorübergehende Episode von Bluthochdruck hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Verteilung und Organaufnahme

Das Verteilungsmuster von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) umfasst eine schnelle Anfangsaufnahme in der Leber (33 % der verabreichten Dosis) und eine sehr viel geringere Aufnahme in der Lunge (3 %), im Myokard (0,8 %), in der Milz (0,6 %) und in den Speicheldrüsen (0,4 %). Die Aufnahme in gesunden Nebennieren (Nebennierenmark) kann zur Darstellung mit Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) führen. Hyperplastische Nebennieren weisen eine hohe Aufnahme auf. Der Transport von Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) durch Membranen von Zellen, die aus der Neuralleiste stammen, erfolgt bei niedrigen Konzentrationen (wie bei diagnostischen Dosen) durch einen aktiven Vorgang. Der Aufnahmemechanismus kann durch die Verabreichung von Stoffen wie Cocain oder Desmethylinipramin gehemmt werden. Nach der Aufnahme wird ein Teil des intrazellulären Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) durch einen aktiven Mechanismus in die Speichergranula der Zellen transportiert.

### Elimination

Iobenguan ( $^{123}\text{I}$ ) wird zum großen Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden. 70 bis 90 % der verabreichten Dosis werden innerhalb von 4 Tagen im Harn wiedergefunden. Folgende Stoffwechselzerfallsprodukte lassen sich im Harn wiederfinden: Radioiodid, radioiodierte meta-Iodohippursäure, radioiodiertes Hydroxyiodobenzylguanidin und radioiodierte meta-Iodobenzoesäure. Diese Substanzen machen ca. 5 bis 15 % der verabreichten Dosis aus.

### Halbwertszeit

Die effektive Halbwertszeit beträgt 11,4 Stunden.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Eine Dosis von 20 mg/kg ist bei Hunden letal. Geringere Dosen (14 mg/kg) verursachen vorübergehende klinische Anzeichen toxischer Wirkungen. Intravenöse Mehrfachdosen von 20 bis 40 mg/kg induzieren bei Ratten Zeichen schwerwiegender klinischer Toxizität. Intravenöse Mehrfachdosen von 5 bis 20 mg/kg induzieren bei Ratten Symptome einschließlich Atemstörung, als Langzeitwirkung ist jedoch nur eine geringe Erhöhung des Gewichts von Leber und Herz zu beobachten. Mehrfachdosen von 2,5 bis 10 mg/kg bei Hunden induzieren klinische Wirkungen mit erhöhtem Blutdruck, Veränderungen der Herzfrequenz und Erregungsleitung. Alle Symptome waren jedoch vorübergehender Natur. Dieses Arzneimittel ist weder für die regelmäßige noch kontinuierliche Verabreichung bestimmt.

Bei den verwendeten Testsystemen konnte keine mutagene Wirkung aufgezeigt werden.

Es wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren wurden bisher nicht durchgeführt.



## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O und Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

MIBG (I123) Injection DRN 5379 verfällt 20 Stunden nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART).

Der Aktivitätsreferenzzeitpunkt und der Verfallzeitpunkt sind auf dem Etikett der Abschirmung angegeben.

Nach der ersten Entnahme aus der Durchstechflasche in der Originalverpackung im Kühlschrank (2°C - 8°C) lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden, ohne das Verfalldatum zu überschreiten.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 8 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und der Entnahme schließen die Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

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

Die Lagerung muss entsprechend den nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

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

10 ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ1), die mit einem Gummistopfen aus Bromobutyl verschlossen und mit einer Bördelkappe aus Aluminium versiegelt ist. Die Durchstechflasche aus Glas wird in einer Bleiabschirmung geliefert.

MIBG (123I) Injection wird in den folgenden Aktivitätsmengen zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt geliefert:

74 MBq in 1 ml  
148 MBq in 2 ml  
222 MBq in 3 ml  
296 MBq in 4 ml  
370 MBq in 5 ml

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

#### Allgemeine Warnhinweise

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

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Falls die Unversehrtheit der Durchstechflaschen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf es nicht mehr verwendet werden.

Die Verabreichung des Arzneimittels sollte so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels sowie der Strahlenexposition der Anwender auf ein Minimum reduziert werden. Geeignete Abschirmungsmaßnahmen sind zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der äußeren Strahlenexposition oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen oder anderen Körperflüssigkeiten dar. Daher sind die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen der nationalen Strahlenschutzverordnungen zu beachten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Curium Netherlands B.V.  
Westerduinweg 3  
1755 LE Petten  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

28548.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. April 1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2023

## **11. DOSIMETRIE**

Die unten aufgeführten Daten stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 80 "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals" und wurden unter folgenden Annahmen berechnet:

Die Gesamtkörperretention wird durch Halbwertszeiten von 3 Stunden (0,36) und 1,4 Tagen (0,63) beschrieben, wobei ein kleiner Teil (0,01) in der Leber verbleibt. Es wird von einer Blockade der Schilddrüse ausgegangen. Die Gesamtverweilzeit im Körper beträgt 9,97 Stunden.

Die unten genannten Daten gelten für eine normale Pharmakokinetik. Bei eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer Erkrankung oder einer früheren Therapie können die effektive Äquivalentdosis und die von den Organen aufgenommene Strahlendosis höher sein.

Organ	Aufgenommene Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blaase	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Knochenoberflächen	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Hirn	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
<i>Gastrointestinaltrakt</i>					
Magen	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Dünndarm	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Dickdarm	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(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
Lungen	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muskeln	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Ösophagus	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
Testikel	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymus	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
Sonstige Organe	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
<b>Effektive Dosis (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>	<b>0,068</b>

Die effektive Dosis bei der Verabreichung einer maximalen empfohlenen Aktivität von 400 MBq für einen Erwachsenen mit 70 kg beträgt 5,2 mSv. Bei einer verabreichten Aktivität von 400 MBq liegt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Nebennieren bei 6,8 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe (Leber und Blase) bei 26,8 mGy bzw. 19,2 mGy.

## 12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Das Arzneimittel ist gebrauchsfertig. Falls erforderlich, kann das Verabreichungsvolumen durch Verdünnung mit Wasser für Injektionszwecke oder 5% Glukose in Wasser erhöht werden.

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen niemals geöffnet werden. Nach der Desinfektion des Stopfens sollte die Lösung durch den Stopfen mithilfe einer Einwegspritze, die mit einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Einmalkanüle versehen ist, entnommen werden. Der Einsatz eines zugelassenen automatischen Applikationssystems ist ebenfalls möglich. Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

### **13. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.