

AdreView, Iobenguane (I-123) Injection

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Metalodobenzylguanidin (I-123): (37-481MBq) zum Kalibrierungszeitpunkt

Hilfsstoffe

Iobenguan-Hydrogensulfat

Natriumhydroxid,

Natriumdihydrogenphosphat x 2H₂O, Natriummonohydrogenphosphat x 2H₂O,

Wasser für Injektionszwecke,

Benzylalkohol (als Stabilisator)

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Sterile, klare, wässrige Lösung mit Iobenguan-I-123 und Aktivität von 37-481 MBq

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Radiopharmazeutikum

- Szintigraphische Lokalisation von Tumoren in Geweben, die ursprünglich aus der embryonalen Neuralleiste stammen, wie z.B. Phäochromozytom, Paraganglion, Chemodektom, Ganglioneurom.

- Nachweis, Darstellung und Therapieüberwachung bei Neuroblastomen.
- Bestimmung der erforderlichen Aktivität für die Therapie mit Iod-123 von Karzinoiden oder medullären Schilddrüsenkarzinom.
- Funktionelle Untersuchungen des Nebennierenmarks (Hyperplasie), des Myocards, der Speicheldrüsen (sympathische Innervation) und der Lungen (Funktion des Endothels)

Dosierung/Anwendung

Erwachsene:

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

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

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Anpassung des Dosisschemas erforderlich

Patienten mit Niereninsuffizienz:

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

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 (EANM, 2014) anhand der folgenden Tabelle ermittelt werden.

Gewicht [kg]	Activity [MBq]	Gewicht[kg]	Activity [MBq]	Gewicht[kg]	Activity [MBq]
3	37	22	148	42	200

4	37	24	160	44	200
6	48	26	172	46	200
8	60	28	180	48	200
10	76	30	192	50	200
12	88	32	200	52-54	200
14	100	34	200	56-58	200
16	112	36	200	60-62	200
18	124	38	200	64-66	200
20	136	40	200	68	200

ANWENDUNG:

Die Szintigraphie wird im Allgemeinen zwischen 24 und 48 Stunden nach Verabreichung durchgeführt. Die Darreichung erfolgt ausschließlich als einmalige intravenöse Injektion.

Die intravenöse Injektion ist langsam (30 Sekunden – 2 Minuten) durchzuführen, da es während der Applikation zu einer Verdrängungsreaktion von Noradrenalin durch Iobenguan-I-123 aus den Speichergranula und damit als Folge zu einer hypertensiven Krise kommen kann. Der Patient soll deshalb während der Verabreichung des Präparates unter Beobachtung stehen.

Wegen einer geringen in vivo-Deiodierung muss die Schilddrüse einen Tag vor bis 5 Tage nach Applikation blockiert werden. Medikamente, die vermuten lassen oder für welche nachgewiesen ist, dass sie die Aufnahme von Iobenguan reduzieren, sollten vor der Untersuchung mindestens 3 biologische Halbwertszeiten lang abgesetzt werden (siehe "Interaktionen").

Strahlenbelastung

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

	Absorbierte Dosis pro applizierter Aktivität in μGy/MBq)				
Organ	Erwachsene	Kinder			
		15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	17.0	22.0	32.0	45.0	71.0
Blasenwand	48.0	61.0	78.0	84.0	150.0

Knochenoberfläche	11.0	14.0	22.0	34.0	68.0
Gehirn	4.7	6.0	9.9	16.0	29.0
Brust	5.3	6.8	11.0	17.0	32.0
Gallenblase	21.0	25.0	36.0	54.0	100.0
Gastrointestinaltrakt					
Magenwand	8.4	11.0	19.0	30.0	56.0
Dünndarm	8.4	11.0	18.0	28.0	51.0
Dickdarm	8.6	11.0	18.0	29.0	52.0
oberer Dickdarm	9.1	12.0	20.0	33.0	58.0
unterer Dickdarm	7.9	10.0	16.0	23.0	43.0
Herz	18.0	24.0	36.0	55.0	97.0
Nieren	14.0	17.0	25.0	36.0	61.0
Leber	67.0	87.0	130.0	180.0	330.0

Lunge	16.0	23.0	33.0	49.0	92.0
Muskulatur	6.6	8.4	13.0	20.0	37.0
Oesophagus	6.8	8.8	13.0	21.0	37.0
Ovarien	8.2	11.0	16.0	25.0	46.0
Pankreas	13.0	17.0	26.0	42.0	74.0
Rotes Knochenmark	6.4	7.9	12.0	18.0	32.0
Haut	4.2	5.1	8.2	13.0	25.0
Milz	20.0	28.0	43.0	66.0	120.0
Testes	5.7	7.5	12.0	18.0	33.0
Thymusdrüse	6.8	8.8	13.0	21.0	37.0
Schilddrüse	5.6	7.3	12.0	19.0	36.0
Uterus	10.0	13.0	20.0	29.0	53.0
Übrige Gewebe	6.7	8.5	13.0	20.0	37.0
Effektive Dosis					
(μSv) je MBq	13.0	17.0	26.0	37.0	68.0

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%.

Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Neugeborene und insbesondere Frühgeborene wegen des Gehaltes an Benzylalkohol

- Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Radiopharmazeutisches Arzneimittel

Radioaktive Arzneimittel sind mit besonderer Sorgfalt und unter strengen Strahlenschutzmassnahmen zu handhaben, um die Strahlenbelastung sowohl bei den Patienten als auch beim Personal möglichst niedrig zu halten.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol (ca. 10mg/ml). Benzylalkohol kann bei Kindern unter 3 Jahren zu schweren toxischen Reaktionen führen.

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines Nuklearmediziners.

Untersuchungen sind nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen. In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden. Bei fertilen Frauen ist eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen.

Die Patientendosen *müssen* vor jeder Applikation mit einem Aktivimeter gemessen und protokolliert werden.

Eine sorgfältige Abwägung zwischen diagnostischem Nutzen und möglichen Risiken der Untersuchung ist angezeigt bei Patienten mit folgenden Erkrankungen oder Funktionsstörungen: Hypertonie, Thyreotoxikose, Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung, paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie, schwere Nierenfunktionsstörungen, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, sklerotische Gefäßveränderungen, Cor pulmonale, unausgeglichene diabetische Stoffwechsellage, Hyperkalzämie, Hypokaliämie.

Vor der Verabreichung sollen alle Gegenstände und Arzneimittel griffbereit sein, welche zur Behandlung einer allfälligen anaphylaktoiden Reaktion notwendig sind.

Interaktionen

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

Reserpin, trizyklische, Antidepressiva, Sympathomimetika, Labetalol, Kalziumantagonisten und Kokain können die Anreicherung des Iobenguan in den adrenergen Speichervesikeln vermindern.

Es muss angenommen werden dass diese Wechselwirkungen nicht nur bei physiologischer Speicherung, sondern auch bei Tumoren stattfinden. Deshalb sind diese Arzneimittel je nach Literatur mindestens 3 biologische Halbwertszeiten oder eine Woche vor der Applikation des Radiopharmazeutikums abzusetzen, um die Qualität der Untersuchung und damit die diagnostische Aussagekraft nicht zu beeinträchtigen und bei Therapieplanung die erreichbare Tumordosis nicht zu unterschätzen. Depotpräparate haben längere Karenzfristen.

Bei jedem Patienten muss der Einsatz ionisierender Strahlung durch den erwarteten diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muss so gewählt sein, dass die Strahlendosis so gering wie möglich ist, gleichzeitig aber erlaubt, das gewünschte diagnostische oder therapeutische Ergebnis zu erzielen.

Schwangerschaft, 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. Alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, müssen in Betracht gezogen

Schwangerschaft:

In der Schwangerschaft ist die Verabreichung von Meta-Iodobenzylguanidin (^{123}I) absolut kontraindiziert. Vor der Anwendung ist eine Schwangerschaft mit Sicherheit auszuschließen.

Stillzeit:

Wegen des ungeklärten Risikos für den Säugling darf das Präparat während des Stillens nicht verwendet werden. Bei einer stillenden Mutter ist vor einer Untersuchung mit Meta-Iodobenzylguanidin (^{123}I) zu erwägen, ob die Untersuchung bis nach Abschluss der Stillzeit verschoben werden kann. Wird eine Untersuchung mit Meta-Iodobenzylguanidin (^{123}I) während des Stillens als zwingend erforderlich betrachtet, soll abgestillt werden. Es sind Aktivitätsmessungen der Muttermilch vorzunehmen und die Milch verworfen werden bis keine erhöhten Radioaktivitätswerte mehr messbar sind. Andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, sind in Betracht zu ziehen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden nach der folgenden Konvention 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 ($< 1/10'000$); Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzerkrankungen Häufigkeit nicht bekannt	Herzklopfen
Kongenitale, familiar und genetische Erkrankungen Häufigkeit nicht bekannt	Erbgutveränderungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufigkeit nicht bekannt	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufigkeit nicht bekannt	Abdominalschmerz
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Häufigkeit nicht bekannt	Krebs
Gefässerkrankungen Häufigkeit nicht bekannt	Vorübergehende Blutdruckerhöhung.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufigkeit nicht bekannt	Hitzegefühl
Störungen des Immunsystems Häufigkeit nicht bekannt	Gesichtsrötung, Urtikaria, Schwindel, Schüttelfrost , Überempfindlichkeitsreaktionen

In Einzelfällen können nach Gabe von Iodbenzguan-I-123 pektanginöse Beschwerden, Tachykardie, transiente Hypertonie, Hitzegefühl und Abdominalschmerz beobachtet werden, die während oder unmittelbar nach der Injektion 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.

Ebenfalls in Einzelfällen kann es zu Hypersensibilitätsreaktionen wie Urtikaria, Gesichtsrötung, Schüttelfrost, Fieber oder Übelkeit bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten. Die Menge des Meta-Iodobenzylguanidin (^{123}I), das für klinische Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken verabreicht wird, ist relativ gering. Jedoch sollten die potentiellen Effekte einer Bestrahlung (Krebsrisiko, genetische Schäden) in Betracht gezogen werden

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch

Überdosierung

Bei einer Überdosierung stehen die durch die Freisetzung von Adrenalin erzeugten Effekte im Vordergrund. Die Adrenalinwirkung ist von kurzer Dauer und erfordert gegebenenfalls Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks, z.B. durch Injektion eines schnellwirkenden Alpha-Blockers (Phentolamin) gefolgt durch die Gabe eines Beta-Blockers (Propranolol). Des Weiteren sollte nach irrtümlicher zu hoher Aktivitätsapplikation die Strahlenexposition durch forcierte Diurese reduziert werden.

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.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

V09IX01

Physikalische Eigenschaften

Iod-123 ist ein Cyclotron-Produkt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 13,2 Stunden. Es zerfällt unter Aufnahme eines Elektrons zu Te-123 und unter Emission von Gammaquanten mit einer Energie von 159 keV [83,4 %] 440 keV [0,4 %] und 529 keV [11,4 %]

Wirkungsmechanismus

Keine Angaben vorhanden

Pharmakodynamik

Iobenguan ist ein Analogon des Neurotransmitters Noradrenalin und gleichzeitig des Antisymphotonikums Guanethidin. Es wird wie Noradrenalin vor allem in den chromaffinen Granula postganglionärer Neurone des sympathischen Nervensystems und im Nebennierenmark aufgenommen und gespeichert. Zusätzlich findet eine Anreicherung im Myokard statt. Blocker des Katecholaminaufnahmemechanismus (z.B. Reserpin, trizyklische Antidepressiva) können diese Aufnahme reduzieren. Der Aufnahmemechanismus in das normale und transformierte adrenerge Gewebe erfolgt durch einen aktiven Transportmechanismus.

Iobenguan zeigt eine sehr niedrige Aufnahme in die Leber und eine gute in vivo Stabilität, was zu einer niedrigen Aufnahme vom freien Iod in die Schilddrüse führt.

Klinische Wirksamkeit

Keine Angaben vorhanden

Pharmakokinetik

Nach i.v.-Applikation wird Iobenguan vor allem zellgebunden (Erythrozyten, Thrombozyten) im Blut transportiert.

Absorption, Distribution, Metabolismus

In den ersten Minuten nach Applikation erfolgt eine rasche renale Filtration, die nach wenigen Minuten wieder abfällt. Leber und Herz zeigen ebenfalls in den ersten 5 Min. eine schnelle Akkumulation, die bis etwa 30 Min. konstant bleibt. Ab etwa 4 h p.i. zeigen sich die höchsten physiologischen Konzentrationen in der Leber, niedrigere Konzentrationen in Myokard, Milz und Speicheldrüsen, transient auch in den mittleren und basalen Lungenabschnitten. Die Darstellung des Kolons variiert sehr stark. Die Halbwertszeiten in den verschiedenen Organen weisen sehr grosse interindividuelle Unterschiede auf. Die Durchschnittswerte betragen im Blut $38,8 \pm 11$ h, in der Leber $50,7 \pm 17$ h und im Gewebeuntergrund $55,1 \pm 23$ h. Bei Kindern wurden in der Leber Halbwertszeiten von 8 - 145 h gemessen. Für die Anreicherung im Myokard konnte eine negative Korrelation zur Speicherung in katecholaminstoffwechselaktiven Tumoren und deren Metastasen festgestellt werden.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Nur etwa 5- 15 % der verabreichten Dosis werden in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. 11 - 26 % der injizierten Dosis werden innerhalb von 3 h renal ausgeschieden. Nach 24 h beträgt die renale Ausscheidung im Mittel 55 %, 4-6 Tage p.i. etwa 70-90%. Über den Darm werden etwa 1-4% ausgeschieden.

Die Aufnahme in normalem Nebennierenmark lässt sich manchmal mit Iodbenzguan-I-123 darstellen. Hyperplastische Nebennieren weisen jedoch eine hohe Aufnahme auf.

Kinetik spezieller Patientengruppen:

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Präklinische Daten

Akute und subchronische Toxizität

In Tierversuchen (Ratten) wurde für das unmarkierte Iodbenzguan eine LD 50 von 24,3 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Der Tod der Tiere trat in den meisten Fällen während oder kurz nach der Injektion auf. Die maximale meta-Iodobenzylguanidinmenge beträgt bei Applikation von 185 MBq

Iodobenguan-I-123 etwa 0,4 mg, liegt also um mindestens den Faktor 4250 niedriger. Wiederholte i.v. Gabe bei Ratten und Hunden verursachten Atembeschwerden, Blutdruckanstieg und Abnormalitäten von Herzschlag und Puls. Diese Effekte waren vorübergehend und von kurzer Dauer.

Reproduktionstoxizität und Teratogenität

Bisher liegen keine Untersuchungen zur Embryotoxizität sowie zum Übergang in die Muttermilch von Iodobenguan-I-123 vor.

Kanzerogenität und Mutagenität

In der Literatur wurde ein mutagenes Potential für Guanethidin beschrieben. Die durch Iodobenguan-I-123 hervorgerufene Strahlenexposition lässt eine mutagene Wirkung nicht völlig ausschliessen. Karzinogenstudien sind bisher nicht verfügbar.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Es liegen keine Studien vor. Es sollen keine anderen Arzneimittel mit AdreView, Iobenguane (I-123) gemischt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Keine Angaben vorhanden

Haltbarkeit

36 Stunden nach Kalibrierung. Verfalldatum beachten. Nach der ersten Entnahme ist das Arzneimittel bei 2-8 °C aufzubewahren und innerhalb eines Arbeitstages aufzubrauchen.

Besondere Lagerungshinweise

Das Arzneimittel darf nicht über 25°C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

Hinweise für die Handhabung

Keine Angaben vorhanden

Rechtliche Bestimmungen

Die Verabreichung radioaktiver Substanzen beim Menschen ist in der „Strahlenschutzverordnung“ (in der gültigen Fassung) geregelt. Radiopharmazeutische Präparate dürfen nur von ermächtigten Personen in den behördlich genehmigten Institutionen verordnet, verwendet und verabreicht werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Verwendung, ihr weiterer Transport und ihre Beseitigung erfordern die vorherige Genehmigung des Bundesamts für Gesundheit. Bei der Anwendung radioaktiver Substanzen und Beseitigung von bei ihrer Anwendung entstehenden radioaktiven Abfällen sind alle in der genannten Verordnung beschriebenen Vorsichtsmassnahmen einzuhalten, um die Strahlenbelastung von Patient und Pflegepersonal auf das strikte Minimum zu beschränken. Nicht verwendete Lösungen und das bei ihrer Anwendung kontaminierte Material sind an einem dafür bestimmten Ort zu lagern, bis die Radioaktivität auf den für das betreffende Radioisotop tolerierten Schwellenwert zurückgegangen ist. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den gültigen Bestimmungen zu beseitigen.

Zulassungsnummer

52'538 Swissmedic (A)

Packungen

37 MBq	148 MBq	259 MBq	370 MBq	481 MBq
74 MBq	185 MBq	296 MBq	407 MBq	
111 MBq	222 MBq	333 MBq	444 MBq	

Abgabekategorie A

Zulassungsinhaberin:

medeo AG, 5040 Schöffland

Stand der Information:

Mai 2016