

Platzhalter für
Textgenehmigungsstempel

MIBG (I-123) injection Curium, Injektionslösung

Zusammensetzung

Wirkstoffe

3-lobenguani [^{123}I], lobenguani sulfas

Hilfsstoffe

Acidum citricum monohydricum, Natrii citras dihydricus, Aqua ad iniectabile

Das Produkt enthält 1.46 mg/ml Natrium.

Spezifikationen

pH:	4,0 - 5,0
Radiochemische Reinheit:	$\geq 95\%$
Radionuklidreinheit	^{123}I : $\geq 99,7\%$
	^{121}Te : $\leq 0,9 \text{ kBq/MBq}$
	^{125}I : $\leq 1,5 \text{ kBq/MBq}$

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung zur intravenösen Injektion. 1ml Lösung enthält 74 MBq lobenguan (^{123}I) zum Kalibrationszeitpunkt und 0.5mg lobenguanhemisulfat.

Jod (^{123}I) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13.2 Stunden unter Emission von reiner Gammastrahlung mit einer überwiegenden Energie von 159 keV (83.6%) und Röntgenstrahlung von 27 keV zu stabilem Tellur-123.

Klare, farblose oder leicht gelbe Lösung.

Der pH-Wert des Produkts beträgt 4.0.-5.0.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum zur Tumorerkennung.

- Lokalisierung von Phäochromozytomen, Paragangliomen, Chemodektomen und Ganglioneuromen.
- Erkennung, Stadieneinteilung und der therapeutischen Nachsorge bei der Behandlung von Neuroblastomen.
- Bestimmung der Speicherfähigkeit für Iobenguan (^{123}I) zur Therapieplanung.
- Funktionsuntersuchungen des Nebennierenmarks (Hyperplasie), des Myokards (sympathische Innervation), der Speicheldrüsen (sympathische Innervation) und der Lungen (Funktion des Endothels).

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Erwachsene

185 - 370 MBq

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Patienten

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 anzuwendende Aktivitäten können gemäß der EANM-Dosage Card (2016) nachfolgender Formel berechnet werden:

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

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) bei pädiatrischen Patienten < 1 Monat wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme.

MIBG (I123) wird durch langsame (über mindestens 5 Minuten) intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). Falls erforderlich, kann das Verabreichungsvolumen durch Verdünnung erhöht werden.

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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt «Hinweise zur Zubereitung».

Zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Bilderfassung

- Bildgebung neuroendokriner Tumore: 24 Stunden nach der Verabreichung von MIBG (I123) 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), gegebenenfalls gefolgt von einer Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT).

Strahlenexposition

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
Blase	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
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

Die effektive Dosis bei der Verabreichung einer maximalen empfohlenen Aktivität von 370 MBq für einen Erwachsenen mit 70 kg beträgt 4,8 mSv.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt «Hilfsstoffe» genannten sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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)-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 (^{123}I) hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird.

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung».

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

Vorbereitung des Patienten

- Arzneimittel, von denen bekannt ist oder erwartet wird, dass sie die Aufnahme von MIBG (^{123}I) verringern, sollten vor der Behandlung abgesetzt werden (in der Regel 4 biologische Halbwertszeiten) (siehe Abschnitt «Interaktionen»).
- 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 (^{123}I) durch eine einmalige Verabreichung von Kaliumiodid (130 mg) oder Kaliumiodat (170 mg) erfolgen (siehe Tabelle unten).
 - Bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen sollte die Schilddrüsenblockade durch Verabreichung von Kaliumiodid oder Kaliumiodat etwa 1 Stunde vor der MIBG-(^{123}I)-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 unten).

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}I) in die chromaffinen Granula kann theoretisch eine rasche Noradrenalin ausschüttung verursachen, die zu einer hypertensiven Krise führen kann. Dies erfordert eine ständige Überwachung des Patienten während der Verabreichung. MIBG (^{123}I) muss langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Eine paravenöse Injektion muss aufgrund des Risikos einer lokalen Gewebsnekrose vermieden werden (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»). Die Injektion sollte streng intravenös erfolgen, um eine lokale Anreicherung von MIBG (^{123}I) 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 weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximal empfohlener Dosis (unabhängig vom jeweiligen Anwendungsgebiet), d.h. es ist nahezu natriumfrei.

Vorsichtsmassnahmen im Hinblick auf eine Umweltgefährdung, siehe Abschnitt «Hinweise für die Handhabung».

Interaktionen

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.

Schwangerschaft, 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 wesentliche 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}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.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

MIBG (^{123}I) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Unerwünschte Wirkungen

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).

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen*	Häufigkeit
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 Unterhautgewebes	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 «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Allgemeiner Hinweis

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis 4,8 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 370 MBq verabreicht wird, sind diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

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

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 Strahlenüberdosis durch MIBG (I123) 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) sind auf die Freisetzung von Adrenalin zurückzuführen. Dieser Effekt ist nur von kurzer Dauer und erfordert blutdrucksenkende Massnahmen.

Die sofortige Injektion eines schnell wirkenden α -Rezeptorenblockers (Phentolamin), gefolgt von einem β -Rezeptorenblocker (Propranolol), ist erforderlich.

Aufgrund der renalen Elimination ist die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen Urinfluss wichtig, um den Einfluss der Strahlung zu verringern.

MIBG (I123) ist nicht dialysierbar. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

V09IX01

Wirkungsmechanismus

Iobenguan (^{123}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}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}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.

Pharmakodynamik

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

Klinische Wirksamkeit

Keine Angaben.

Pharmakokinetik

Absorption

Das Verteilungsmuster von Iobenguan (^{123}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}I) führen. Hyperplastische Nebennieren weisen eine hohe Aufnahme auf.

Distribution

Der Transport von Iobenguan (^{123}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}I) durch einen aktiven Mechanismus in die Speichergranula der Zellen transportiert.

Metabolismus

Keine Angaben.

Elimination

Iobenguan (^{123}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.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Präklinische Daten

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.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt «Hinweise zur Zubereitung» aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Haltbarkeit beträgt 20 Stunden nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt.

Der Aktivitätsreferenztermin und der Verfallzeitpunkt sind auf dem Etikett der Abschirmung (versiegelter Behälter) angegeben und erscheinen ebenfalls auf den jeweiligen Versandunterlagen.

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.

Besondere Lagerungshinweise

Das Präparat sollte bei Raumtemperatur (15 – 25°C) lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren und oder in einer Abschirmung angemessener Stärke.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Entnahme des Arzneimittels aus der Durchstechflasche siehe Abschnitt «Haltbarkeit».

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

Hinweise für die 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 «Hinweise zur Zubereitung».

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.

Hinweise zur Zubereitung

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.

Gesetzliche Bestimmungen

Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist in der Schweiz durch die Strahlenschutzverordnung gesetzlich geregelt. Entsprechend ist für die Anwendung von Radiopharmaka nur autorisiert, wer über die erforderliche Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit verfügt.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie bei der Beseitigung radioaktiven Abfalls sind die Schutzvorkehrungen der obenerwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Bestrahlung von Patienten und Personal zu vermeiden.

Zulassungsnummer

52731 (Swissmedic)

Packungen

MIBG (I-123) injection Curium ist lieferbar in folgenden Aktivitäten zum Kalibrationszeitpunkt:
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. (A)

Das Präparat wird in 10 ml-Durchstechfläschchen (Typ I, Eur. Ph.) geliefert, die mit einem Brombutylgummistopfen verschlossen und mit einer Aluminiumkappe versiegelt sind. Sie befinden sich in einem Bleibehälter geeigneter Stärke.

Zulassungsinhaberin

b.e.imaging AG, Schwyz

Herstellerin

Curium Netherlands B.V., Petten (NL)

Stand der Information

Januar 2024

MIBG (I-123) injection Curium, solution injectable

Composition

Principes actifs

3-Iobenguane [^{123}I], Iobenguani sulfas

Excipients

Acidum citricum monohydricum, Natrii citras dihydricus, Aqua ad injectabile.

Le produit contient 1,46 mg/ml de sodium.

Spécifications

pH:		4,0 - 5,0
Pureté radiochimique:		$\geq 95\%$
Pureté du radionucléide:	^{123}I :	$\geq 99,7\%$
	^{121}Te :	$\leq 0,9 \text{ kBq/MBq}$
	^{125}I :	$\leq 1,5 \text{ kBq/MBq}$

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution pour injection intraveineuse. 1 ml de solution contient 74 MBq d'Iobenguane (^{123}I) à la date de calibration et 0,5 mg d'hémisulfate d'Iobenguane.

Avec une demi-vie de 13,2 heures, l'iode (^{123}I) se désintègre en tellure-123 stable en émettant un rayonnement gamma pur avec une énergie prédominante de 159 keV (83,6%) et des rayons X de 27 keV.

Solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

Le pH du produit est de 4,0 à 5,0.

Indications/Possibilités d'emploi

Ce médicament est utilisé pour diagnostiquer les tumeurs.

- Localisation des phéochromocytomes, paragangliomes, chémodectomes et ganglioneuromes.
- Détection, détermination du stade et suivi thérapeutique dans le traitement des neuroblastomes.

- Détermination de la capacité de stockage de l'iobenguane (^{123}I) pour la planification du traitement.
- Examens fonctionnels de la médullosurrénale (hyperplasie), du myocarde (innervation sympathique), des glandes salivaires (innervation sympathique) et des poumons (fonction de l'endothélium).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Adultes:

185 370 MBq

Instructions posologiques spécifiques

Patients âgés

Aucun schéma posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Une évaluation minutieuse de l'activité à utiliser est nécessaire car une exposition accrue aux rayonnements peut être observée chez ces patients.

Enfants et adolescents

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit se faire avec prudence, en tenant compte de la nécessité clinique et en intégrant le rapport bénéfice/risque dans cette population. Les activités à utiliser chez les enfants et les adolescents peuvent être calculées selon la formule EANM-Dosage Card (2016) suivante:

$$A[\text{MBq}]_{\text{administré}} = \text{activité de base} \times \text{facteur (avec une activité de base de 28,0)}$$

Poids (kg)	Facteur	Poids (kg)	Facteur	Poids (kg)	Facteur
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

Poids (kg)	Facteur	Poids (kg)	Facteur	Poids (kg)	Facteur
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

Pour les très jeunes enfants (jusqu'à 1 an), une activité minimale de 37 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité suffisante.

La sécurité et l'efficacité de MIBG (I123) chez les patients pédiatriques de moins de 1 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Flacon multidose.

MIBG (I123) est administré par injection intraveineuse lente (sur une période d'au moins 5 minutes) ou par perfusion (voir rubrique «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»). Si nécessaire, le volume d'administration peut être augmenté par dilution.

Le faible pH de la solution peut provoquer une douleur au site d'injection (voir rubrique «Effets indésirables»). Après administration de MIBG (I123), une solution injectable de chlorure de sodium (0,9%) est recommandée pour le rinçage.

Pour les instructions de dilution du médicament avant administration, voir la rubrique «Instructions de préparation».

Pour la préparation du patient, voir la rubrique «Mises en garde et précautions».

Acquisition d'images

- Imagerie des tumeurs neuroendocrines: 24 heures après l'administration de MIBG (I123), des images scintigraphiques de l'ensemble du corps en faces antérieure et postérieure et/ou des images «spot» pertinentes et/ou des images de TEMP peuvent être réalisées. Ces imageries peuvent être répétées après 48 heures si nécessaire.
- Imagerie du myocarde: images plan antérieur du thorax 15 minutes (image précoce) et 4 heures (image tardive) après l'administration de MIBG (I123), suivies si nécessaire d'une tomographie à émission monophotonique (TEMP).

Exposition aux rayonnements

Les données présentées ci-dessous proviennent de la publication 80 de la CIPR «Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals» et ont été calculées selon les hypothèses suivantes:

La rétention corporelle totale est décrite par des demi-vies de 3 heures (0,36) et 1,4 jour (0,63), avec une petite partie (0,01) restant dans le foie. On suppose un blocage de la thyroïde. Le temps de séjour total dans le corps est de 9,97 heures.

Les données ci-dessous concernent une pharmacocinétique normale. En cas d'insuffisance rénale due à une maladie ou à un traitement antérieur, la dose équivalente efficace et la dose de rayonnement absorbée par les organes peuvent être plus élevées.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Vessie	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Surfaces osseuses	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Cerveau	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Poitrine	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Vésicule biliaire	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
<i>Tractus gastro-intestinal</i>					
Estomac	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Intestin grêle	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Côlon	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(côlon supérieur	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058)
(côlon inférieur	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043)
Cœur	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Reins	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Foie	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Poumons	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muscles	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Œsophage	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovaires	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Pancréas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Moelle osseuse rouge	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Peau	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Rate	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testicules	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033

Thymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Thyroïde	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Utérus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Autres organes	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Dose efficace (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

La dose efficace pour l'administration d'une activité maximale recommandée de 370 MBq chez un adulte de 70 kg est de 4,8 mSv.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants mentionnés à la rubrique «Excipients».

Mises en garde et précautions

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

Si des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques surviennent, le médicament ne doit plus être utilisé et un traitement par voie intraveineuse doit être instauré si nécessaire. Afin de pouvoir réagir rapidement en cas d'urgence, des médicaments et des instruments d'urgence appropriés (par ex. tube trachéal, respirateur) doivent être disponibles.

Évaluation individuelle des bénéfices et des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que possible pour obtenir les informations diagnostiques nécessaires.

Patients présentant une altération du système nerveux sympathique

Chez les patients souffrant de maladies affectant le fonctionnement du système nerveux ou du système nerveux sympathique, telles que la maladie de Parkinson, une diminution de l'absorption cardiaque du MIBG (I123) peut être observée, quelle que soit la pathologie cardiaque.

Insuffisance rénale

Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque est nécessaire car une exposition accrue aux rayonnements peut être observée chez ces patients.

Une insuffisance rénale sévère peut affecter les résultats de l'imagerie car l'iobenguane (¹²³I) est principalement éliminé par les reins.

Enfants et adolescents

Pour les informations concernant l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent, voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi».

L'indication doit être particulièrement stricte car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique «Exposition aux rayonnements»).

Préparation du patient

- Les médicaments connus pour réduire l'absorption de MIBG (I123) ou susceptibles de réduire l'absorption de MIBG (I123) doivent être arrêtés avant le traitement (en règle générale, 4 demi-vies biologiques) (voir rubrique «Interactions»).
- Afin de minimiser la dose d'irradiation de la thyroïde, l'absorption de l'iodure libre dans la thyroïde doit être évitée par administration d'iode stable par voie orale:
 - Chez l'adulte, on procède au blocage thyroïdien par administration unique d'iodure de potassium (130 mg) ou d'iodate de potassium (170 mg) environ 1 heure avant l'injection de MIBG (I123) (voir tableau ci-dessous).
 - Chez les adolescents, les enfants et les nourrissons, on procède au blocage thyroïdien par administration d'iodure de potassium ou d'iodate de potassium environ 1 heure avant l'injection de MIBG (I123), le soir du jour de l'injection et le jour suivant (3 prises en 2 jours au total). La dose recommandée pour le blocage thyroïdien doit être déterminée en fonction du groupe d'âge du patient (voir tableau ci-dessous).

Doses recommandées par prise pour le blocage thyroïdien chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes:

Groupe d'âge du patient	Iodure de potassium (mg)	Iodate de potassium (mg)
Nourrissons (1 mois à 3 ans)*	32	42
Enfants (3 à 12 ans)*	65	85
Adolescents (> 12 ans)*	130	170
Adultes**	130	170

* 3 prises sont nécessaires en 2 jours

** seule 1 prise est nécessaire

- Le perchlorate de potassium ou le perchlorate de sodium peuvent être utilisés chez les patients ayant des antécédents d'intolérance à l'iode.
- Chez les enfants et les nourrissons, une sédation peut s'avérer nécessaire lors de la réalisation de la TEMP.

- Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et être invité à vider sa vessie le plus souvent possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements.

Mises en garde spécifiques

L'absorption d'iobenguane (^{123}I) dans les granules chromaffines peut théoriquement entraîner une libération rapide de la noradrénaline pouvant conduire à une crise hypertensive. Ceci nécessite une surveillance constante du patient pendant l'administration. MIBG (I123) doit être administré lentement (voir les rubriques «Posologie/Mode d'emploi» et «Effets indésirables»).

L'injection paraveineuse doit être évitée en raison du risque de nécrose tissulaire locale (voir rubrique «Effets indésirables»). L'injection doit être faite par voie intraveineuse stricte pour éviter une accumulation locale de MIBG (I123) et de rayonnement. En cas d'injection paraveineuse, l'injection doit être arrêtée immédiatement, le site d'injection chauffé et conservé en position surélevée. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire en cas d'apparition d'une radionécrose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose maximale recommandée (quelle que soit l'indication), c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Pour les précautions concernant les risques pour l'environnement, voir rubrique «Remarques concernant la manipulation».

Interactions

Les substances ci-dessous sont connues pour pouvoir prolonger ou réduire l'accumulation d'iobenguane (^{123}I) dans les vésicules de stockage adrénergiques ou sont suspectées d'entraîner un tel effet:

l'antagoniste calcique nifédipine peut entraîner une augmentation de l'accumulation d'iobenguane (^{123}I). La réserpine, les antagonistes calciques (nifédipine, diltiazem, vérapamil), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline et dérivés tels que la doxépine, l'amoxépine; l'imipramine et les dérivés), les sympathicomimétiques (par exemple, également ceux contenus dans les gouttes nasales, tels que la phényléphrine, l'éphédrine, la phénylpropanolamine), les phénothiazines et la cocaïne peuvent diminuer l'accumulation d'iobenguane (^{123}I). Une diminution de l'accumulation d'iobenguane (^{123}I) lors d'un traitement par le métoprolol, lors d'un traitement par d'autres antihypertenseurs bloquant les neurones sympathiques post-ganglionnaires (par exemple, la guanéthidine) et lors de l'administration des antidépresseurs maprotiline et trazodone n'a pas été établie, mais elle est également attendue.

On doit supposer que ces interactions, réalisées en cas de stockage physiologique, peuvent être renforcées dans les tissus tumoraux malins. Si cela est acceptable médicalement, ces substances doivent être arrêtées environ 1 semaine (en général quatre demi-vies biologiques) avant l'examen avec l'iobenguane (^{123}I) afin de ne pas affecter la qualité de l'examen et donc la pertinence diagnostique et de ne pas sous-estimer la dose tumorale pouvant être atteinte lors de la planification du traitement.

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer

Si l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est impératif de déterminer si une grossesse est en cours. Tant que le contraire n'a pas été démontré, une grossesse doit être présumée en l'absence de règles. En cas de doute (absence de règles, règles très irrégulières, etc.), il convient de proposer à la patiente d'autres méthodes d'examen ne recourant pas aux rayonnements ionisants (si de telles méthodes sont disponibles).

Grossesse

Les examens au moyen de radionucléides chez la femme enceinte entraînent également une irradiation du fœtus. Par conséquent, seuls les examens essentiels dont le bénéfice attendu est largement supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus doivent être réalisés pendant la grossesse.

Allaitement

Avant l'administration d'un produit radiopharmaceutique pendant l'allaitement, il convient d'envisager la possibilité de reporter l'administration du radionucléide après la fin de l'allaitement et de tenir compte également de l'excrétion de la radioactivité dans le lait maternel lors du choix du produit radiopharmaceutique le plus approprié. L'iobenguane (^{123}I) est partiellement excrété dans le lait maternel.

Si l'administration est jugée nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 3 jours et le lait tiré pendant cette période doit être éliminé.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

MIBG (^{123}I) n'a aucune influence ou a une influence négligeable sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau suivant présente les effets indésirables classés par classe de systèmes d'organes selon la terminologie MedDRA.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnel ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\,000$); fréquence inconnue (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables*	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactoïde	Fréquence inconnue
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses Céphalées Paresthésie	Fréquence inconnue
Affections cardiaques	Tachycardie Palpitations	Fréquence inconnue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquence inconnue
Affections vasculaires	Hypertension transitoire Rougeur	Fréquence inconnue
Affections gastro-intestinales	Crampes abdominales, douleur abdominale Nausées Vomissements	Fréquence inconnue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire Éruption cutanée Érythème	Fréquence inconnue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Œdème localisé Réaction au site d'injection Sensation de chaleur Frissons	Fréquence inconnue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Radionécrose après administration paraveineuse	Fréquence inconnue

* Effets secondaires provenant de déclarations spontanées

Description de certains effets indésirables

Crise catécholaminergique

En cas d'administration trop rapide du médicament, des palpitations, une tachycardie, une dyspnée, une sensation de chaleur, une hypertension transitoire, des crampes abdominales et des douleurs peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'administration (voir rubriques «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»). Ces symptômes disparaissent en une heure.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité telles que rougeurs, éruption cutanée, érythème, urticaire, nausées, frissons et autres symptômes de réactions anaphylactiques sont apparues (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Réactions au site d'injection en cas d'administration paraveineuse

Des administrations locales paraveineuses pouvant provoquer des réactions tissulaires locales telles qu'une douleur au site d'injection, un œdème localisé et une radionécrose ont été rapportées (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Remarque générale

Les rayonnements ionisants peuvent provoquer des cancers et des modifications du patrimoine génétique. La dose efficace étant de 4,8 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 370 MBq est administrée, ces effets indésirables sont peu probables.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Ce médicament ne doit être administré que par des personnes autorisées dans des zones cliniques spécifiquement dédiées. Le risque de surdosage radiologique est donc théorique.

En cas d'administration d'un surdosage de radiations par MIBG (I123), la dose absorbée par le patient doit, dans la mesure du possible, être réduite en augmentant l'excrétion du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée et une vidange fréquente de la vessie.

Les effets du surdosage de MIBG (I123) sont dus à la libération d'adrénaline. Cet effet est de courte durée et nécessite des mesures de réduction de la pression artérielle.

L'injection immédiate d'un antagoniste des récepteurs α à action rapide (phentolamine), suivi d'un antagoniste des récepteurs β (propranolol), est nécessaire.

En raison de l'élimination rénale, il est important de maintenir un débit urinaire aussi élevé que possible afin de réduire l'influence du rayonnement.

MIBG (^{123}I) n'est pas dialysable. Une estimation de la dose efficace peut être utile.

Propriétés/Effets

Code ATC

V09IX01

Mécanisme d'action

L'iobenguane (^{123}I) est une aralkylguanidine radio-iodée. Sa structure comprend le groupe guanidine de la guanéthidine, associé à un groupe benzyle iodé. Comme la guanéthidine, les aralkylguanidines sont des bloquants neuronaux adrénergiques. En raison d'une similitude fonctionnelle entre les neurones adrénergiques et les cellules chromaffines des glandes surrénales, l'iobenguane (^{123}I) est capable de se localiser de préférence dans la médullosurrénale. Une localisation a également lieu dans le muscle cardiaque.

Des différentes aralkylguanidines, l'iobenguane (^{123}I) est la substance privilégiée car il présente la plus faible absorption hépatique et la meilleure stabilité *in vivo*, ce qui entraîne la plus faible absorption thyroïdienne réalisable de l'iodure libéré.

Pharmacodynamique

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques, l'iobenguane (^{123}I) ne semble pas avoir d'effets pharmacodynamiques. Cependant, l'iobenguane (^{123}I) peut augmenter la libération de noradrénaline par les granules chromaffines et provoquer un épisode transitoire d'hypertension artérielle (voir aussi la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Efficacité clinique

Aucune donnée.

Pharmacocinétique

Absorption

Le schéma de distribution de l'iobenguane (^{123}I) comprend une absorption initiale rapide dans le foie (33% de la dose administrée) et une exposition beaucoup plus faible dans les poumons (3%), le myocarde (0,8%), la rate (0,6%) et les glandes salivaires (0,4%).

L'absorption par les glandes surrénales saines (médullosurrénale) peut conduire à une visualisation avec l'iobenguane (^{123}I). Les glandes surrénales hyperplasiques présentent une absorption élevée.

Distribution

Le transport de l'iobenguane (^{123}I) à travers les membranes des cellules provenant de la crête neurale est soumis à un processus actif lorsque le produit est faiblement concentré (comme aux doses diagnostiques). Le mécanisme d'absorption peut être inhibé par l'administration de substances telles que la cocaïne ou la desméthylimipramine.

Après absorption, une partie de l'iobenguane (^{123}I) intracellulaire est transportée dans les granules de stockage des cellules par un mécanisme actif.

Métabolisme

Aucune donnée.

Élimination

L'iobenguane (^{123}I) est éliminé en grande partie par les reins sous forme inchangée. 70 à 90% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines dans les 4 jours. Les produits de dégradation métabolique suivants peuvent être retrouvés dans les urines: iode radioactif, acide méta-iodohippurique radio-iodé, hydroxy-iodo-benzylguanidine radio-iodée et acide méta-iodobenzoïque radio-iodé. Ces substances représentent environ 5 à 15% de la dose administrée.

Demi-vie

La demi-vie effective est de 11,4 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique n' a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Données précliniques

Une dose de 20 mg/kg est létale chez les chiens. Des doses plus faibles (14 mg/kg) entraînent des signes cliniques transitoires de toxicité. Des doses intraveineuses multiples de 20 à 40 mg/kg induisent des signes de toxicité clinique grave chez le rat. Des doses intraveineuses multiples de 5 à 20 mg/kg induisent des symptômes incluant un trouble respiratoire chez le rat, mais seule une légère augmentation du poids du foie et du cœur est observée en tant qu'effet à long terme. Des doses multiples de 2,5 à 10 mg/kg chez le chien induisent des effets cliniques tels qu'une augmentation de la pression artérielle, des modifications de la fréquence cardiaque et de la conduction cardiaque.

Cependant, tous les symptômes étaient transitoires. Ce médicament ne doit pas être administré de manière régulière ou continue.

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence avec les systèmes de test utilisés.

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal à ce jour.

Remarques particulières

Incompatibilités

Le médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique «Instructions de préparation».

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

La stabilité est de 20 heures après la date de référence d'activité.

La date de référence de l'activité et la date de péremption sont indiquées sur l'étiquette du blindage (récipient scellé) et apparaissent également sur les dossier d'expéditions respectifs.

Après le premier prélèvement dans le flacon, conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage d'origine et utiliser dans les 8 heures sans dépasser la date de péremption.

La stabilité physico-chimique après ouverture a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture et de prélèvement exclut les risques de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Remarques particulières concernant le stockage

Le produit doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25 °C).

Conserver dans l'emballage d'origine et ou dans un blindage d'épaisseur appropriée.

Pour les conditions de conservation après le premier prélèvement du médicament dans le flacon, voir la rubrique «Stabilité».

Le stockage doit être effectué conformément à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

Remarques concernant la manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, manipulés et administrés que par des personnes autorisées dans des zones cliniques spécifiquement dédiées. La réception, le stockage, l'utilisation ainsi que le transport et l'élimination sont soumis aux dispositions légales et/ou aux autorisations correspondantes de l'autorité de contrôle compétente.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions d'asepsie appropriées doivent être prises.

Pour les instructions de dilution du médicament avant administration, voir la rubrique «Instructions de préparation».

Si l'intégrité des flacons est altérée à un moment donné au cours de la préparation de ce médicament, il ne doit pas être utilisé.

Le médicament doit être administré de manière à réduire au minimum le risque de contamination du médicament et l'exposition des utilisateurs aux rayonnements. Des mesures de blindage appropriées sont absolument nécessaires.

L'utilisation de produits radiopharmaceutiques représente un facteur de risque pour d'autres personnes en raison de l'exposition extérieure aux rayonnements ou de la contamination par déversement d'urines, de vomissements ou d'autres fluides corporels. Par conséquent, il convient de respecter les mesures de précaution correspondantes prévues par les réglementations nationales en matière de radioprotection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences nationales en vigueur.

Instructions de préparation

Le médicament est prêt à l'emploi. Si nécessaire, le volume d'administration peut être augmenté par dilution avec de l'eau pour préparation injectable ou du glucose à 5% dans l'eau.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Ne jamais ouvrir les flacons. Après désinfection du bouchon, prélever la solution à travers le bouchon à l'aide d'une seringue jetable

munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique. L'utilisation d'un système d'administration automatique autorisé est également possible. Si l'intégrité du flacon est altérée, le produit ne doit pas être utilisé.

Dispositions légales

L'utilisation de substances radioactives chez l'être humain est régie en Suisse par l'Ordonnance fédérale sur la radioprotection. Par conséquent, seules les personnes titulaires de l'autorisation requise délivrée par l'Office fédéral de la santé sont en droit d'utiliser des produits radiopharmaceutiques.

La manipulation de substances radioactives et l'élimination de déchets radioactifs doivent respecter les dispositions de protection de cette ordonnance, afin d'éviter toute irradiation inutile des patients et du personnel.

Numéro d'autorisation

52731 (Swissmedic)

Présentation

MIBG (I-123) injection Curium se présente en unités d'emballage de flacons (activité à la date de calibration) à: 74 MBq dans 1 ml, 148 MBq dans 2 ml, 222 MBq dans 3 ml, 296 MBq dans 4 ml, 370 MBq dans 5 ml. (A)

Le produit est livré sous la forme d'un flacon de verre de 10 ml (type I Ph. Eur.), fermé par un bouchon de caoutchouc bromobutyle et scellé par une capsule en aluminium. Le flacon de verre se trouve par ailleurs dans un conteneur en plomb d'épaisseur adéquate.

Titulaire de l'autorisation

b.e.imaging SA, Schwyz

Fabricant

Curium Netherlands B.V., Petten (NL)

Mise à jour de l'information

Janvier 2024