

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq, harde capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 harde capsule bevat ten tijde van de kalibratie 37-7400 MBq natriumjodide (I-131).

Jodium-131 wordt geproduceerd door splitsing van uranium-235 in een kernreactor. Jodium-131 heeft een halveringstijd van 8,02 dagen. Het vervalst door emissie van gammastraling van 365 keV (81,7%), 637 keV (7,2%) en 284 keV (6,1%) en bètastraling met een maximale energie van 606 keV tot stabiel Xenon-131.

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén harde capsule bevat 63,5 mg natrium en 23 mg sucrose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule. Transparante, harde gelatine capsule gevuld met een wit tot licht bruin poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Schildkliertherapie met radioactief jodium wordt toegepast bij volwassenen en kinderen voor:

- Hyperthyroïdie: behandeling van ziekte van Graves, toxische multinodulaire struma of autonome noduli.
- Behandeling van papillair en folliculair schildkliercarcinoom met inbegrip van gevallen met metastase.

Natriumjodide (I-131) therapie wordt vaak gecombineerd met een chirurgische ingreep en met thyreostatica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend door bevoegde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in daartoe bestemde klinische omgevingen (zie rubriek 6.6).

Dosering

De toe te dienen activiteit dient klinisch te worden beoordeeld. Het therapeutisch effect wordt pas na enkele weken bereikt. De activiteit van de capsule dient vóór gebruik te worden vastgesteld.

Volwassenen

Behandeling van hyperthyroïdie

Als de medische behandeling faalt of niet kan worden verdergezet, mag radioactief jodide worden toegediend om een hyperthyroïdie te behandelen. Patiënten moeten, zo mogelijk, medisch euthyreoid gemaakt worden, alvorens een behandeling met radioactief jodium voor hyperthyroïdie wordt gegeven.

De toe te dienen activiteit hangt af van de diagnose, de afmeting van de klier, de opname in de schildklier en de jodiumklaring. Voor een patiënt met gemiddeld gewicht (70 kg) ligt dit meestal tussen 200 - 800 MBq, maar herhaalde behandeling tot een cumulatieve dosis van 5000 MBq kan nodig zijn. Een herhaalde behandeling na 6-12 maanden is geïndiceerd voor persisterende hyperthyroïdie.

De toe te dienen activiteit kan worden vastgesteld aan de hand van protocollen voor vaste doses of kan worden berekend aan de hand van de volgende vergelijking:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Doelorgaandosis (Gy)} \times \text{doelvolumen (ml)}}{\text{max. opname I-131(\%)} \times \text{effectieve } T_{1/2} \text{ (dagen)}} \times K$$

Onder de volgende voorwaarden:

doelorgaandosis	is de dosis die in het doelorgaan, in de gehele schildklier of in het adenoom wordt opgenomen
doelvolumen	is het volume van de volledige schildklier (ziekte van Graves, multifocale of verspreide autonomie)
max. opname I-131	is de maximale opname van I-131 die door de schildklier of gezwellen kan worden opgenomen in % van de toegediende activiteit zoals vastgesteld in een testdosis
effectieve $T_{1/2}$	is de effectieve halfwaardetijd van I-131 in de schildklier uitgedrukt in dagen
K	is 24,67

De volgende doseringen aan het doelorgaan kunnen gebruikt worden bij:

Unifocale autonomie	: 300 – 400 Gy
Multifocale en verspreide autonomie	: 150 – 200 Gy
Ziekte van Graves (Morbus Basedow)	: 200 Gy

In geval van ziekte van Graves en bij multifocale of verspreide autonomie zijn de hierboven vermelde gewenste doelorgaandoses afhankelijk van het totale volume van de schildklier. Bij unifocale autonomie staat de gewenste doelorgaandosis alleen in relatie tot het volume van het adenoom. Zie rubriek 11 voor aanbevolen doseringen voor doelorganen.

Andere dosimetrische procedures kunnen gebruikt worden waaronder onderzoeken met natrium pertechnetaat (Tc-99m) naar de schildklieropname om de gewenste doelorgaandosis te bepalen (Gy).

Thyroidectomie en behandeling van metastasen

De toe te dienen activiteiten volgend op totale of gedeeltelijke thyroidectomie om achtergebleven schildklierweefsel te vernietigen, liggen tussen de 1850 en 3700 MBq. Dit hangt af van de restafmeting en de opname van het radioactief jodium. Voor de behandeling van metastasen ligt de toe te dienen activiteit tussen de 3700 en 11.100 MBq.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen, omdat een hogere blootstelling aan straling mogelijk is bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het therapeutische gebruik van natriumjodide (I-131) bij patiënten met een significante nierfunctiestoornis verdient speciale aandacht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van natriumjodide (I-131) bij kinderen en adolescenten moet zorgvuldig overwogen worden op basis van de klinische noodzaak en na afweging van de voordelen t.o.v. de risico's bij deze patiëntengroep.

In bepaalde gevallen moet de aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit worden vastgesteld nadat een op de patiënt afgestemde individuele dosimetrie is uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

In gerechtvaardigde gevallen kunnen benigne schildklierdefecten bij kinderen en adolescenten met radioactief jodide worden behandeld, in het bijzonder als er sprake is van een recidief na gebruik van antithyroïde geneesmiddelen of in geval van ernstige bijwerkingen bij antithyroïde geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq is bestemd voor oraal gebruik. De capsule moet nuchter worden ingenomen. De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een ruime hoeveelheid vloeistof om te verzekeren dat de capsule gemakkelijk in de maag en het bovenste deel van de dunne darm terechtkomt.

Bij toediening aan kinderen, in het bijzonder aan jonge kinderen, moet ervoor gezorgd worden dat de capsule in zijn geheel kan worden ingeslikt zonder kauwen. Het wordt aangeraden om de capsule met wat fijnge maakte voeding toe te dienen.

Zie rubriek 4.4 voor voorbereiding van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Patiënten met dysfagie, oesofagusstrictuur, oesofagusstenose, divertikel van de slokdarm, actieve gastritis, gastrische erosies en peptisch ulcus.
- Patiënten met vermoedelijk verminderde gastro-intestinale motiliteit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van overgevoeligheds- of anafylactische reacties

Als zich overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden en moet er -indien nodig- worden gestart met een intraveneuze behandeling. Om onmiddellijk noodmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen en materialen zoals een endotracheale tube en een beademingsapparaat binnen handbereik aanwezig te zijn.

Individuele afweging van de voordelen tegen de risico's

Voor elke patiënt dient de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd te zijn op basis van het verwachte voordeel. De toegediende activiteit dient zodanig te zijn dat de resulterende stralingsdosis zo laag mogelijk is voor het beoogde therapeutische resultaat.

Er is weinig bewijs van een toegenomen incidentie van kanker, leukemie of mutaties bij patiënten na behandeling met radioactief jodide voor benigne thyroïdie, ondanks de uitgebreide toepassing ervan. Bij de behandeling van maligne thyroïdie werd een hogere incidentie van blaaskanker gemeld in een studie bij patiënten die meer dan 3700 MBq natriumjodide (I-131) kregen. In een ander onderzoek werd een lichte toename in leukemie gemeld bij patiënten die zeer hoge doses kregen. Een cumulatieve totale activiteit hoger dan 26.000 MBq wordt daarom niet aangeraden.

Hyponatriëmie

Ernstige verschijnselen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd na natriumjodide (I-131) therapie bij oudere patiënten die een totale thyroïdectomie hebben ondergaan. Risicofactoren omvatten oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, gebruik van thiazidediuretica en hyponatriëmie bij aanvang van behandeling met natriumjodide (I-131) voor therapeutisch gebruik. Regelmatige meting van serumelektrolyten dient te worden overwogen voor deze patiënten.

Geslachtsfunctie bij mannen

Het gebruik van de spermacbank zou overwogen kunnen worden ter compensatie van mogelijke omkeerbare schade aan de geslachtsfunctie bij mannen door de hoge therapeutische dosis radioactief jodide bij patiënten met uitgebreide ziekte.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's worden gemaakt omdat een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is. Het kan noodzakelijk zijn om de dosering bij deze patiënten aan te passen.

Pediatrische patiënten

De indicatie moet zorgvuldig worden overwogen, omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11). Bij de behandeling van kinderen en adolescenten moet rekening worden gehouden met de grotere gevoeligheid van het weefsel van kinderen en met de langere levensverwachting van deze patiënten. De risico's moeten worden afgewogen tegen die van andere mogelijke behandelingen (zie rubriek 4.2 en 11).

Benigne schildklieraandoeningen bij kinderen en adolescenten mogen alleen in gerechtvaardigde gevallen met radioactief jodium worden behandeld, in het bijzonder als er sprake is van een recidief na gebruik van thyreostatica of in geval van ernstige bijwerkingen bij thyreostatica. Er is geen bewijs van een toegenomen incidentie van kanker, leukemie of mutaties bij mensen met betrekking tot patiënten die met radioactief jodium zijn behandeld voor benigne schildklieraandoeningen, ondanks uitgebreide toepassing ervan.

Patiënten die als kind en adolescent radiotherapie voor de schildklier hebben ondergaan, moeten eens per jaar gecontroleerd worden.

Voorbereiding van de patiënt

Patiënten moeten gestimuleerd worden om veel te drinken en er moet op worden aangedrongen om zo vaak mogelijk de blaas te legen om zo de stralingsbelasting voor de blaas te verminderen. Dit is vooral van belang bij toediening van hoge activiteiten voor de behandeling van schildkliercarcinoom.

Patiënten die problemen hebben met het legen van de blaas, moeten gesondeerd worden na toediening van hoge activiteiten radioactief jood. Om de stralingsblootstelling van het colon te beperken, kunnen milde laxerende middelen (geen middelen die de ontlasting zachter maken, maar de darm niet stimuleren) nodig zijn voor patiënten die minder dan één keer ontlasting per dag hebben.

Om sialoadenitis, wat na toediening van een hoge dosis radioactieve jodium kan optreden, te voorkomen, moet de patiënt het advies krijgen om citroenzuurhoudende snoepjes of dranken (citroensap, vitamine C) te nemen om de speekseluitscheiding vóór de behandeling te stimuleren. Er kunnen ook andere farmacologische beschermende maatregelen worden genomen.

Vóór toediening van jodide moet overbelasting met jodide afkomstig uit voedsel of geneesmiddelen worden onderzocht (zie rubriek 4.5). Het wordt aangeraden om vóór de behandeling een jodiumarm dieet te volgen om de opname in functionerend schildklierweefsel te verbeteren.

Suppletie met schildklierhormonen moet voorafgaand aan de toediening van radioactief jodium voor schildkliercarcinoom worden stopgezet om een adequate opname te garanderen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met tri-jodothyronine gedurende 14 dagen te stoppen en een behandeling met thyroxine gedurende 4 weken te stoppen. Het gebruik van deze geneesmiddelen moet twee dagen na de behandeling worden hervat. Het gebruik van carbimazol en propylthiouracil moet 1 week vóór de behandeling van hyperthyroïdie worden gestaakt en enkele dagen na de behandeling worden hervat. Bij de behandeling van de ziekte van Graves met radioactief jodium moet gelijktijdig een behandeling met corticosteroïden worden ingesteld, vooral in het geval van endocriene oftalmopathie.

Bij patiënten met een vermoeden van gastro-intestinale ziekte moet de toediening van natriumjodide (I-131) capsules zorgvuldig gebeuren. Gelijktijdig gebruik van H₂-antagonisten of protonpompremmers wordt aanbevolen.

Na de behandeling

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient gedurende een gepaste periode te worden beperkt.

In geval van braken dient het risico van besmetting te worden overwogen.
 Patiënten die radiotherapie kregen voor hun schildklier, moeten periodiek gecontroleerd worden.

Speciale waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat 63,5 mg natrium per capsule wat overeenkomt met 3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor een volwassene. Hiermee moet rekening gehouden worden door patiënten die op hun zoutinname moeten letten.

Dit geneesmiddel bevat 23 mg sucrose per capsule. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Zie rubriek 6.6 voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het milieu.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Veel farmacologische middelen interageren met radioactief jodide. Er zijn verschillende interactiemechanismen die de eiwitbinding, de farmacokinetiek of de dynamische effecten van gelabeld jodide kunnen beïnvloeden. Daarom moet ervan uitgegaan worden dat de opname in de schildklier verminderd kan zijn. Daarom ook moet een volledige geneesmiddelanamnese worden afgenomen en moeten bepaalde geneesmiddelen worden stopgezet, alvorens natriumjodide (I-131) toe te dienen.

De behandeling met de volgende stoffen moet bijvoorbeeld worden onderbroken:

Werkzaam bestanddeel	Onthoudingsperiode vóór toediening van natriumjodide (I-131)
Thyreostatica (vb carbimazol, methimazol, propylthiouracil), perchloraat	1 week voor de start van de behandeling tot een aantal dagen erna
Salicylaten, corticosteroïden**, natriumnitroprusside, natriumsulfobromophthaleïn, anticoagulantia, antihistaminica, antiparasitaire middelen, penicillines, sulfonamiden, tolbutamide, thiopental	1 week
Fenylbutazon	1-2 weken
Expectorantia en vitamines die jodium bevatten	ongeveer 2 weken
Thyroïdhormoonpreparaten	triiodothyronine 2 weken thyroxine 4 weken
Benzodiazepines, lithium	ongeveer 4 weken
Amiodaron*	3-6 maanden
Jodide bevattende preparaten voor topisch gebruik	1-9 maanden
Wateroplosbare jodide bevattende contrastmiddelen	6 tot 8 weken
Vetoplosbare jodide bevattende contrastmiddelen	tot 6 maanden

* Door de lange halveringstijd van amiodaron, kan de jodiumopname in het schildklierweefsel gedurende verschillende maanden verminderd zijn.

** Niet van toepassing bij de ziekte van Graves

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Indien het noodzakelijk is om radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan vruchtbare vrouwen, moet altijd informatie worden ingewonnen over eventuele zwangerschap. Elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen moet worden verondersteld zwanger te zijn, totdat het tegendeel is bewezen. Als er twijfel bestaat over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, of onregelmatig menstrueert, etc) moeten alternatieve technieken (als die er zijn)

waarvoor geen ioniserende straling nodig is, in overweging worden genomen. Vrouwen die natriumjodide (I-131) krijgen moet worden aangeraden de eerste 6 tot 12 maanden na toediening niet zwanger te worden.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Voor beide geslachten wordt na therapeutische toediening van natriumjodide (I-131) aanbevolen gedurende 6 maanden (voor patiënten met benigne schildklieraandoeningen) of 12 maanden (voor patiënten met schildklierkarcinoom) anticonceptie te gebruiken. Mannen mogen geen kind verwekken gedurende de 6-12 maanden die volgen op een behandeling met radioactief jodium. Zo kunnen de spermatozoïden die aan straling blootgesteld zijn vervangen worden door andere spermatozoïden die niet aan straling blootgesteld zijn. Voor mannen met uitgebreide ziekte die hoge therapeutische doses natriumjodide (I-131) nodig hebben, moet het gebruik van een spermabank worden overwogen.

Zwangerschap

Natriumjodide (I-131) is gecontra-indiceerd gedurende vastgestelde of vermoedelijke zwangerschap, of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten omdat natriumjodide (I-131) de placenta passeert wat ernstige en mogelijk irreversibele hypothyroïdie bij pasgeborenen kan veroorzaken (de in de uterus opgenomen dosis ligt waarschijnlijk tussen de 11 en 511 mGy en de foetale schildklier concentreert jodium tijdens het tweede en derde trimester sterk) (zie rubriek 4.3). Als tijdens de zwangerschap gedifferentieerd schildklierkarcinoom wordt geconstateerd, moet een behandeling met natriumjodide (I-131) worden uitgesteld tot na de geboorte.

Borstvoeding

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, moet overwogen worden of de behandeling redelijkerwijs kan worden uitgesteld totdat de moeder met de borstvoeding is gestopt en of men wel het beste radioactieve geneesmiddel heeft gekozen, met het oog op de uitscheiding van activiteit in de moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding ten minste 8 weken vóór toediening van natriumjodide (I-131) worden gestaakt en mag daarna niet meer worden hervat (zie rubriek 4.3).

In verband met de stralingsveiligheid na therapeutische doses, wordt aanbevolen nauw contact tussen moeder en zuigeling gedurende tenminste één week te vermijden.

Vruchtbaarheid

Na therapie met radioactief jodium voor schildklierkarcinoom, kan een dosisafhankelijke vermindering van de vruchtbaarheid voorkomen bij mannen en vrouwen. Afhankelijk van de dosis activiteit zou een reversibele vermindering van de spermatogenese voor doses vanaf 1850 MBq kunnen voorkomen. Klinisch relevante effecten waaronder oligospermie en azoospermie en verhoogde FSH-serumwaarden zijn beschreven na het gebruik van doses van meer dan 3700 MBq.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natriumjodide (I-131) heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van gemelde bijwerkingen zijn gebaseerd op de medische literatuur. Het veiligheidsprofiel van natriumjodide (I-131) is sterk afhankelijk van de toegediende dosis en de toe te dienen dosis is afhankelijk van het type behandeling (d.w.z. behandeling van een maligne of benigne aandoening). Daarnaast hangt het veiligheidsprofiel ook af van de cumulatief toegediende dosis en van de intervallen tussen de doses. Daarom worden de gerapporteerde bijwerkingen gegroepeerd volgens hun voorkomen bij benigne en maligne aandoening.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn: hypothyroïdie, voorbijgaande hyperthyroïdie, speeksel- en traanklier-aandoeningen en lokale stralingseffecten. Bij de behandeling van kanker kunnen ook nog eens gastro-intestinale reacties en beenmergdepressie vaak voorkomen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabellen vermelden de gerapporteerde bijwerkingen per orgaanklasse. Symptomen die eerder secundair zijn aan een gegroepeerd syndroom (zoals het Siccasyndroom) worden tussen haakjes vermeld achter het betreffende syndroom.

De frequentie van de bijwerkingen werd als volgt bepaald: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan niet op basis van de beschikbare gegevens worden geschat).

Bijwerkingen worden binnen iedere frequentie categorie vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen na behandeling van een benigne aandoening

Systeem/orgaanklasse	Ongewenst effect	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reactie	niet bekend
Endocriene aandoeningen	Permanente hypothyroïdie, hypothyroïdie	zeer vaak
	Vorbijgaande hyperthyroïdie	vaak
	Thyreotoxische crisis, thyroïditis, hypoparathyroïdie (verlaagd calciumgehalte in het bloed, tetanie)	niet bekend
Oogaandoeningen	Endocriene oftalmopathie (bij de ziekte van Graves)	zeer vaak
	Siccasyndroom	niet bekend
Ademhalings-, borstkas en mediastinum aandoeningen	Stembandverlamming	zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Sialoadenitis	vaak
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Door jodide geïnduceerde acné	niet bekend
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Congenitale hypothyroïdie	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Lokale zwelling	niet bekend

Bijwerkingen na behandeling van een maligne aandoening

Systeem/orgaanklasse	Ongewenst effect	Frequentie
Neoplasma benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Leukemie	soms
	Solide tumoren, blaaskanker, colonkanker, maagkanker, borstkanker	niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Erythropenie, beenmergfalen	zeer vaak
	Leukopenie, trombocytopenie	vaak
	Aplastische anemie, blijvende of ernstige beenmergdepressie	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reactie	niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Ongewenst effect	Frequentie
Endocriene aandoeningen	Thyreotoxische crisis, tijdelijke hyperthyroïdie	zelden
	Thyroiditis (voorbijgaande leucocytose), hypoparathyroïdie (verlaagd calciumgehalte in het bloed, tetanie), hypothyroïdie, hyperparathyroïdie	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Parosmie, anosmie	zeer vaak
	Hersenoeedeem	niet bekend
Oogaandoeningen	Siccasyndroom (conjunctivitis, droge ogen, droge neus)	zeer vaak
	Verstopte traanbuis (verhoogde traanvorming)	vaak
Ademhalings-, borstkas en mediastinum aandoeningen	Dyspneu	vaak
	Constrictie van de keel*, longfibrose, ademhalingsproblemen, obstructie van de ademhalingswegen, pneumonie, tracheïtis, stembandstoornissen (stembandverlamming, dysfonie, heesheid), orofaryngale pijn, piepende ademhaling	niet bekend
	Sialoadenitis (droge mond, pijn in de speekselklieren, vergroting van de speekselklieren, cariës, verlies van tanden), stralingsziekte, misselijkheid, ageusie, dysgeusie, verminderde eetlust	zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	vaak
	Gastritis, dysfagie	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Cystitis door straling	niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ovarieel falen, stoornis van de menstruatiecyclus	zeer vaak
	Azoöspermie, oligospermie, verminderde mannelijke vruchtbaarheid	niet bekend
Congenitale en familiale/genetische aandoeningen	Congenitale hypothyroïdie	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekte, hoofdpijn, vermoeidheid, pijn in de nek	zeer vaak
	Plaatselijke zwelling	vaak

* vooral bij reeds bestaande tracheale stenose

Beschrijving van de bepaalde bijwerkingen

Algemeen advies

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. De stralingsdosis die voortvloeit uit therapeutische blootstelling kan een hogere incidentie van kanker en mutaties tot gevolg hebben. In alle gevallen is het noodzakelijk er zeker van te zijn dat de risico's van de straling geringer zijn dan die van de ziekte zelf. Na therapeutische natriumjodidedoses (I-131) is de effectieve dosis 3108 mSv wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 11100 MBq wordt toegediend (met opname door de schildklier van 0%).

Schildklier- en bijschildklieraandoeningen

Hypothyroïdie, afhankelijk van de dosis, kan optreden als een late reactie op behandeling van hyperthyroïdie met radioactief jodium. Bij de behandeling van een maligne aandoening wordt vaak melding gemaakt van de bijwerking hypothyroïdie, hoewel een behandeling van maligne aandoening met radioactief jodium doorgaans volgt op een thyroïdectomie.

De vernietiging van schildklierfollikels veroorzaakt door blootstelling aan radioactief (I-131) kan na 2–10 dagen leiden tot een verergering van reeds bestaande hyperthyroïdie en zelfs tot een thyrotoxische crisis.

Occasioneel kan hyperthyroïdie geïnduceerd door het immuunsysteem optreden na een eerste normalisatie (incubatietijd is 2 tot 10 maanden). Na een behandeling met een hoge dosis radioactief jodium kan er 1 tot 3 dagen na toediening een voorbijgaande inflammatoire thyroïditis en tracheïtis optreden, met mogelijkheid op ernstige vernauwing van de trachea vooral wanneer er reeds een bestaande tracheale stenose is.

In zeldzame gevallen werd een tijdelijke hyperthyroïdie waargenomen zelfs na behandeling van een functioneel schildkliercarcinoom.

Gevalen van voorbijgaande hypoparathyroïdie zijn waargenomen na toediening van radioactief jodium en dienen goed in de gaten te worden gehouden en behandeld te worden met suppletie therapie.

Late gevolgen

Dosisafhankelijke hypothyroïdie kan optreden als laat gevolg van een behandeling van hyperthyroïdie met radioactief jodium. Deze hypothyroïdie kan zich weken of maanden na de behandeling manifesteren; daarom moet de schildklierfunctie gecontroleerd worden en moet adequate hormoonvervangende therapie worden gegeven. Hypothyroïdie treedt in het algemeen pas 6 - 12 weken na toediening van radioactief jodium op.

Oogaandoeningen

Endocriene oftalmopathie kan verergeren of nieuwe oftalmopathie kan optreden na therapie met radioactief jodium ter behandeling van hyperthyroïdie of de ziekte van Graves. De behandeling van de ziekte van Graves met radioactief jodium dient gecombineerd te worden met het gebruik van corticosteroiden.

Lokale effecten van bestralen

Er is melding gemaakt van stembandstoornissen en stembandverlamming na toediening van natriumjodide (I-131), al konden die klachten in sommige gevallen ook het gevolg zijn geweest van een schildklieroperatie en was het niet duidelijk of de betreffende stembandstoornissen te wijten waren aan de chirurgische ingreep of aan de bestraling. Hoge opname van radioactief jodium in de weefsels, kan gepaard gaan met plaatselijke pijn, ongemak en lokaal oedeem. Zo kan in het geval van behandeling van resterend schildklierweefsel, een diffuse en ernstige pijn van de weke weefsels optreden van de nek en het hoofd. Bij patiënten met diffuse longmetastases van gedifferentieerd schildkliercarcinoom zijn als gevolg van de vernietiging van het metastatisch weefsel door bestraling geïnduceerde pneumonie en longfibrose waargenomen. Dit komt voor na radiotherapie met hoge doses. Bij de behandeling van metastaserende schildkliercarcinomen waarbij het centraal zenuwstelsel (CZS) is betrokken, moet tevens rekening gehouden worden met plaatselijk cerebraal oedeem en/of verergering van een bestaand cerebraal oedeem.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Hoge doses radioactiviteit kunnen leiden tot stoornissen in het maagdarmsstelsel doorgaans binnen de eerste uren of dagen na toediening op. Voor preventieve maatregelen tegen maagdarmaandoeningen zie rubriek 4.4.

Speeksel- en traanklieraandoeningen

Sialoadenitis kan voorkomen, welke gepaard gaat met zwelling en pijn in de speekselklieren, gedeeltelijk verlies van smaak en droge mond. Sialoadenitis is gewoonlijk spontaan of met ontstekingswerende behandeling reversibel, maar er zijn enkele gevallen beschreven van dosisafhankelijk aanhoudend verlies van smaak en droge mond. Een tekort aan speeksel kan leiden tot

infecties, zoals cariës, waardoor tandverlies kan optreden. Voor preventieve maatregelen tegen speekselklieraandoeningen zie rubriek 4.4.

Slechte werking van de speeksel- en/of traanklieren met het Siccasyndroom tot gevolg kan met een vertraging van enkele maanden tot 2 jaar na de therapie met radioactief jodium tot uiting komen. Ondanks het feit dat het Siccasyndroom voorbijgaand is in de meeste gevallen, blijven de klachten bij sommige patiënten jaren aanhouden.

Beenmergdepressie

Als een gevolg op de lange duur kan reversibele beenmergdepressie optreden met geïsoleerde trombocytopenie of erythrocytopenie, welke fataal kunnen zijn. De kans op beenmergdepressie is het grootst na een eenmalige toediening van meer dan 5.000 MBq of herhaalde toediening met tussenpozen van minder dan 6 maanden.

Secundaire maligniteiten

Na toediening van hogere doses activiteiten, met name bij de behandeling van maligne schildkliertumoren, is een verhoogde incidentie van leukemie waargenomen. Er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van solide tumoren bij hoge activiteiten (hoger dan 7,4 GBq).

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die bij kinderen verwacht worden zijn gelijk aan die bij volwassenen. Omdat het weefsel van een kind gevoeliger is voor straling (zie rubriek 11) en de langere levensverwachting kan de ernst en frequentie van de bijwerkingen verschillend zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Dit product moet door bevoegd personeel in een ziekenhuis worden gebruikt. Daarom is het risico op een overdosering theoretisch.

In het geval van toediening van een stralingsoverdosis dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk te worden verkleind door de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te verhogen door frequent urineren en verhoogde diurese. Daarnaast zou schildklierblokkering moeten worden aanbevolen (bv met kaliumjodide of kaliumperchloraat) om de stralingsblootstelling van de schildklier te verminderen. Om de opname van natriumjodide (I-131) te verminderen, kunnen emetica worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radioactieve geneesmiddelen voor therapeutisch gebruik, jodium (I 131) verbindingen, ATC-code: V10XA01.

Het farmacologisch werkzaam bestanddeel is jodium (I-131) in de vorm van natriumjodide, dat geconcentreerd wordt in de schildklier. Het fysisch verval van jodium (I-131) heeft vooral in de schildklier plaats, waar natriumiodide (I-131) lang verblijft. Dat resulteert in een selectieve bestraling van dit orgaan. Bij toediening van hoeveelheden voor therapeutische doeleinden zijn er van natriumjodide (I-131) geen farmacodynamische effecten te verwachten. Meer dan 90% van de stralingseffecten van jodium-131 vloeien voort uit bèta-straling met een gemiddeld stralingsbereik van

0,5 mm. De bèta-straling leidt tot een dosisafhankelijk verminderde functie en een geremde celdeling van de schildkliercellen, wat leidt tot celvernietiging. Dankzij het korte bereik en het feit dat er vrijwel geen natriumjodide (I-131) wordt opgeslagen buiten de schildklier, is de blootstelling aan straling buiten de schildklier te verwaarlozen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt natriumjodide (I-131) snel geabsorbeerd uit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (90% in 60 minuten). De absorptie wordt beïnvloed door de maaglediging. De absorptie is verhoogd bij hyperthyroïdie en verminderd bij hypothyroïdie. Studies naar activiteit in het serum tonen aan dat na een snelle stijging gedurende 10 tot 20 minuten een evenwicht bereikt wordt na ongeveer 40 minuten. Na orale toediening van een natriumjodide (I-131) oplossing wordt dit evenwicht in dezelfde tijd bereikt.

Verdeling en orgaanopname

De farmacokinetiek is vergelijkbaar met die van niet radioactief jodide. Nadat het in de bloedbaan is terechtgekomen, verspreidt het middel zich in het extrathyroïdale compartiment. Vandaar wordt het voornamelijk opgenomen door de schildklier, die in één passage ongeveer 20% van het jodium opneemt of het wordt door de nieren uitgescheiden. De opname van jodide in de schildklier bereikt een maximum na 24 tot 48 uur; 50% van de maximale opname wordt bereikt na 5 uur. De opname van radioactief jodium door de schildklier wordt beïnvloed door meerdere factoren zoals de leeftijd van de patiënt, het volume van de schildklier, de renale klaring, de plasmaconcentratie van het jodium en andere geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.5). De jodiumklaring in de schildklier bedraagt gewoonlijk 5 tot 50 ml/min en kan verhoogd zijn in geval van jodiumdeficiëntie tot 100 ml/min en bij hyperthyroïdie tot 1000 ml/min. Indien de schildklier verzadigd is met jodium, kan de klaring afnemen tot 2 tot 5 ml/min. Jodium accumuleert ook in de nieren.

Kleine hoeveelheden natriumjodide (I-131) worden opgenomen door de speekselklieren, het maagslijmvlies en kunnen worden aangetroffen in moedermelk, de placenta en de plexus choroïdeus.

Biotransformatie

Het jodium dat door de schildklier wordt opgenomen, volgt het algemeen bekende metabolisme van schildklierhormonen, waarbij het geïntegreerd wordt in organische verbindingen waaruit de schildklierhormonen gesynthetiseerd worden.

Eliminatie

Uitscheiding in de urine is 37-75%, fecale uitscheiding is ongeveer 10% naast een vrijwel te verwaarlozen excretie in zweet. De uitscheiding in urine wordt gekenmerkt door de renale klaring, die ongeveer 3% van de renale flow bedraagt en relatief constant is van individu tot individu. De klaring is lager bij hypothyroïdie en bij een verminderde nierfunctie en hoger bij hyperthyroïdie. Bij euthyroïde patiënten met normale nierfunctie werd 50 tot 75% van de toegediende activiteit uitgescheiden met de urine binnen de 48 uur.

Halveringstijd

De effectieve halveringstijd van radioactief jodium is ongeveer 12 uur in bloedplasma en ongeveer 6 dagen in de schildklier. Na toediening van natriumjodide (I-131) heeft ongeveer 40% van de activiteit dus een effectieve halfwaardetijd van 6 uur en de overige 60% een halfwaardetijd van 8 dagen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan de klaring van radioactief jodium afnemen, waardoor de stralingsblootstelling door het toegediende natriumjodide (I-131) toeneemt. In één onderzoek werd bijvoorbeeld aangetoond dat patiënten met een nierfunctiestoornis die continue, ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergingen, een klaring van radioactief jodium hebben die 5 keer lager is dan die van patiënten met een normale nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door de kleine hoeveelheden toegediende substantie, vergeleken met de opname van jodium via een normaal voedingspatroon (40-500 microgram/dag), wordt geen acute toxiciteit verwacht of waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toxiciteit van herhaalde doses natriumjodide, noch over de effecten ervan op de reproductie bij dieren of het mutageen of carcinogeen vermogen ervan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumthiosulfaat
Natriumwaterstofcarbonaat
Natriumhydroxide
Sucrose
Natriumchloride
Water voor injectie

Capsule omhulsel

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq verval 2-6 weken na het activiteitsreferentiedatum en -tijd. De activiteitsreferentiedatum en -tijd en de vervaldatum staan vermeld op het etiket van de buiten- en binnenverpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om blootstelling aan straling te voorkomen. De opslag van radioactieve geneesmiddelen dient plaats te vinden in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 Capsule in een PETP-verpakking voor éénmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen, in een daartoe bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, het vervoer en de afvoer vallen onder de voorschriften en/of toepasselijke vergunningen van de plaatselijke bevoegde officiële instantie. Radioactieve geneesmiddelen dienen door de gebruiker te worden bereid op een wijze die beantwoordt aan zowel de radiologische als de farmaceutische kwaliteitseisen.

Voorzorgsmaatregelen voordat het geneesmiddel wordt gehanteerd of toegediend.

De toediening van natriumjodide (I-131) voor therapie kan voor de meeste patiënten waarschijnlijk leiden tot een relatief hoge stralingsdosis en kan een significant gevaar voor de omgeving tot gevolg hebben. Er zijn ook risico's voor andere personen door externe straling of besmetting door gemorste urine, braaksel, enz. Dit kan, afhankelijk van de toegediende activiteit, van belang zijn voor de naaste familie van de patiënten of voor het publiek in het algemeen. Gepaste voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen in overeenstemming met de nationale regelgeving met betrekking tot de activiteit die door de patiënt wordt geëlimineerd, zodat besmetting kan worden voorkomen.

Toedieningsprocedures moeten op zo een manier worden uitgevoerd dat het risico van besmetting en straling voor de operators beperkt wordt. Gepaste afscherming is verplicht.

Het personeel dat de verpakking opent, moet zich ervan bewust zijn dat meters vrije radioactiviteit kunnen registreren. De activiteit is te wijten aan ^{131m}Xe dat voor 1,17% gevormd wordt wanneer I-131 vervalst. Hoewel meters het registreren, levert deze straling geen relevant gevaar op voor het personeel. Bij inademing van het gevormde ^{131m}Xe bedraagt de effectieve dosis 0,1% van de dosis op 1 m afstand van de met lood afgeschermd capsule.

Voorzorgsmaatregelen en activiteitgegevens

1,3% van jodium (I-131) vervalst via xenon-131m (^{131m}Xe) (halveringstijd 12 dagen) en een kleine hoeveelheid xenonactiviteit (^{131m}Xe) kan als gevolg van diffusie aanwezig zijn in de verpakking. Daarom wordt aanbevolen om de transportcontainer in een geventileerde kast te openen en om het verpakkingsmateriaal, na verwijdering van de capsule, maar vóór afvoer daar nog een nacht te laten staan om het geabsorbeerde xenon (^{131m}Xe) te laten vrijkomen.

Bovendien kan er in beperkte mate vluchtige jodium-131 activiteit uit de capsule lekken.

De activiteit van een capsule om 12.00 uur GMT vanaf de kalibratiedatum kan worden berekend uit tabel 1.

Tabel 1

Dag	Coefficiënt	Dag	Coefficiënt
-6	1,677	5	0,650
-5	1,539	6	0,596
-4	1,412	7	0,547
-3	1,295	8	0,502
-2	1,188	9	0,460
-1	1,090	10	0,422
0	1,000	11	0,387
1	0,917	12	0,355
2	0,842	13	0,326
3	0,772	14	0,299
4	0,708		

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE370151

Afleveringswijze: op medisch voorschrift.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/2010

Datum van laatste verlenging: 02/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Datum van goedkeuring: 11/2021

11. DOSIMETRIE

Onderstaande gegevens zijn afkomstig uit publicatie 128 van de ICRP (Internationale Commissie voor Stralingsbescherming, stralingsdosis voor patiënten van radiofarmaceutica). Het biokinetische model wordt beschreven als een compartimentenmodel, waarin anorganisch jodide is opgenomen alsmede organisch gebonden jodium dat na afscheiding uit de schildklier aan de lichaamsweefsels is vrijgegeven. Het ICRP-model is van toepassing op orale toediening.

Als onderdeel van de baten/risico-balans bepaling wordt aangeraden om de effectieve dosis en de waarschijnlijke stralingsdoses voor individuele doelorganen voorafgaand aan de toediening te berekenen. De activiteit kan dan worden bijgesteld, afhankelijk van het schildkliervolume, biologische halveringstijd en de zogenaamde “re-cycling factor”, rekening houdend met de fysiologische status van de patiënt (inclusief jodiumdepletie) en de onderliggende pathologie.

Doses aan de volgende doelorganen kunnen worden gebruikt

Unifocale autonomie	300 – 400 Gy
Multifocale of verspreide autonomie	150 – 200 Gy
Ziekte van Graves (Morbus Basedow)	200 Gy

Straling tast vooral de schildklier aan. De stralingsblootstelling van andere organen is doorgaans duizenden keren lager dan die van de schildklier. Het hangt af van de inname van jodium via het voedsel (opname van radioactief jodium stijgt tot 90% in jodiumarme streken, valt terug tot 5% in jodiumrijke streken). Verder hangt deze af van de werking van de schildklier (euthyroidie, hyperthyroidie, hypothyroidie) en de aanwezigheid in het lichaam van jodiumbindende stoffen (zoals na thyroïdectomie, de aanwezigheid van jodiumopstapelende metastases en het al dan niet geblokkeerd zijn van de schildklier). De stralingsblootstelling van de andere organen is dus hoger of lager naargelang het jodiumgehalte in de schildklier.

Schildklier geblokkeerd, opname 0%, orale toediening**Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)**

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Botoppervlak	0,030	0,037	0,059	0,092	0,18
Hersenen	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14

Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Borsten	0,020	0,025	0,042	0,069	0,13
Galblaaswand	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21
Maagdarmkanaal					
Maagwand	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
Dunne darmwand	0,035	0,044	0,070	0,11	0,19
Wand colon	0,14	0,18	0,30	0,50	0,92
(ULI-wand	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75)
(LLI-wand	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2)
Hartwand	0,062	0,080	0,13	0,20	0,37
Nieren	0,27	0,32	0,46	0,69	1,2
Lever	0,05	0,065	0,1	0,16	0,3
Longen	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Spieren	0,026	0,032	0,051	0,08	0,15
Slokdarm	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Ovaria	0,038	0,049	0,076	0,11	0,2
Pancreas	0,06	0,073	0,11	0,16	0,28
Rode beenmerg	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18
Speekselklieren	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Huid	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Milt	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Testes	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Thymus	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Schildklier	2,2	3,6	5,6	13	25
Urineblaaswand	0,54	0,70	1,1	1,4	1,8
Uterus	0,045	0,056	0,090	0,13	0,21
Andere organen	0,029	0,037	0,06	0,1	0,18
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,28	0,40	0,61	1,2	2,3

Schildklieropname, laag, orale toediening**Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)**

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,051	0,067	0,12	0,2	0,44
Botoppervlak	0,089	0,1	0,14	0,22	0,4
Hersenen	0,093	0,1	0,13	0,18	0,3
Borsten	0,038	0,05	0,1	0,17	0,32
Galblaaswand	0,043	0,057	0,1	0,18	0,36
Maagdarmkanaal					
Maagwand	0,77	1,0	1,5	2,5	5,3
Dunne darmwand	0,033	0,043	0,073	0,11	0,22
Wand colon	0,14	0,18	0,32	0,58	1,3
(ULI-wand	0,12	0,15	0,27	0,49	1,0)
(LLI-wand	0,17	0,22	0,39	0,71	1,6)

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Hartwand	0,089	0,12	0,21	0,36	0,77
Nieren	0,27	0,34	0,5	0,84	1,8
Lever	0,093	0,14	0,24	0,46	1,2
Longen	0,1	0,13	0,22	0,38	0,79
Spieren	0,084	0,11	0,17	0,27	0,48
Slokdarm	0,1	0,15	0,3	0,58	1,1
Ovaria	0,037	0,049	0,08	0,13	0,28
Pancreas	0,064	0,08	0,13	0,21	0,41
Rode beenmerg	0,072	0,086	0,12	0,19	0,37
Speekselklieren	0,22	0,27	0,36	0,49	0,72
Huid	0,043	0,053	0,08	0,12	0,25
Milt	0,069	0,089	0,15	0,26	0,55
Testes	0,024	0,032	0,056	0,095	0,2
Thymus	0,1	0,15	0,3	0,59	1,1
Schildklier	280	450	670	1400	2300
Urineblaaswand	0,45	0,58	0,89	1,2	1,6
Uterus	0,042	0,054	0,09	0,15	0,28
Andere organen	0,084	0,11	0,17	0,25	0,44
Effectieve dosis (mSv/MBq)	14	23	34	71	110

Schildklieropname, medium opname, orale toediening

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,055	0,074	0,13	0,24	0,55
Botoppervlak	0,12	0,14	0,19	0,3	0,52
Hersenen	0,13	0,14	0,18	0,24	0,39
Borsten	0,048	0,063	0,13	0,23	0,43
Galblaaswand	0,046	0,063	0,12	0,21	0,45
Maagdarmkanaal					
Maagwand	0,71	0,95	1,4	2,4	5
Dunne darmwand	0,032	0,043	0,075	0,11	0,24
Wand Colon	0,14	0,18	0,34	0,63	1,4
(ULI-wand	0,12	0,15	0,28	0,53	1,2)
(LLI-wand	0,17	0,22	0,4	0,76	1,8)
Hartwand	0,1	0,14	0,25	0,45	1
Nieren	0,27	0,34	0,53	0,93	2,1
Lever	0,12	0,18	0,31	0,62	1,7
Longen	0,13	0,16	0,28	0,5	1
Spieren	0,12	0,15	0,24	0,38	0,66
Slokdarm	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Ovaria	0,036	0,049	0,082	0,15	0,33
Pancreas	0,066	0,084	0,14	0,24	0,49
Rode beenmerg	0,095	0,11	0,15	0,24	0,48

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Speekselklieren	0,19	0,24	0,32	0,43	0,64
Huid	0,057	0,07	0,1	0,16	0,33
Milt	0,072	0,096	0,16	0,29	0,68
Testes	0,023	0,032	0,056	0,10	0,23
Thymus	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Schildklier	430	690	1000	2200	3600
Urineblaaswand	0,39	0,51	0,79	1,1	1,5
Uterus	0,04	0,053	0,089	0,15	0,32
Andere organen	0,11	0,15	0,23	0,33	0,58
Effectieve dosis (mSv/MBq)	22	35	53	110	180

Schildklieropname, hoog, orale toediening

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,059	0,082	0,15	0,28	0,66
Botoppervlak	0,16	0,18	0,24	0,37	0,65
Hersenen	0,17	0,18	0,23	0,30	0,49
Borsten	0,058	0,077	0,17	0,28	0,54
Galblaaswand	0,049	0,068	0,13	0,24	0,54
Maagdarmkanaal					
Maagwand	0,66	0,88	1,3	2,2	4,7
Dunne darmwand	0,032	0,043	0,077	0,12	0,26
Wand Colon	0,14	0,19	0,35	0,68	1,6
(ULI-wand	0,12	0,16	0,3	0,58	1,4)
(LLI-wand	0,16	0,22	0,42	0,81	2,0)
Hartwand	0,12	0,16	0,30	0,55	1,2
Nieren	0,27	0,35	0,55	1,0	2,4
Lever	0,14	0,22	0,39	0,79	2,2
Longen	0,15	0,2	0,35	0,61	1,3
Spieren	0,15	0,19	0,31	0,49	0,86
Slokdarm	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Ovaria	0,035	0,049	0,084	0,16	0,37
Pancreas	0,068	0,088	0,15	0,27	0,57
Rode beenmerg	0,12	0,14	0,19	0,29	0,59
Speekselklieren	0,16	0,2	0,27	0,37	0,55
Huid	0,071	0,087	0,13	0,19	0,41
Milt	0,075	0,1	0,18	0,33	0,8
Testes	0,022	0,031	0,057	0,11	0,27
Thymus	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Schildklier	580	940	1400	3000	4900
Urineblaaswand	0,34	0,44	0,68	0,95	1,3
Uterus	0,038	0,051	0,089	0,16	0,36
Andere organen	0,15	0,19	0,29	0,42	0,74

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Effectieve dosis (mSv/MBq)	29	47	71	150	250

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De capsules zijn klaar voor gebruik. Bepaal de activiteit vóór gebruik.

Toedieningsprotocol

- 1 Neem het blik uit de verpakking en neem de loodpot uit het blik.
- 2 Draai het deksel van de loodpot licht met de klok mee totdat een lichte weerstand wordt gevoeld. Til het deksel van de loodpot op, de binnenste flacon in plastic blijft daarbij in de loodpot.
- 3 Zet de flacon met daarin de capsule in een dosiskalibrator om de activiteit te bepalen.
- 4 Zet de flacon terug in de loodpot en sluit deze weer af met het deksel, zonder dit te draaien.
- 5 Vraag de patiënt om het deksel op de loodpot en het deksel van de flacon in plastic tegelijkertijd los te maken door drie keer tegen de wijzers van de klok in te draaien.
- 6 De patiënt haalt het loodpotdeksel eraf (en daarmee ook de dop van de flacon in plastic), en slikt de capsule in.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule contient 37 – 7400 MBq d'iodure (I-131) de sodium à la date et heure de calibration.

L'iode-131 est obtenu par fission de l'uranium-235 dans un réacteur nucléaire. L'iode-131 a une période de 8,02 jours. Il décroît en xénon-131 stable par émission de rayonnements gamma de 365 keV (81,7%), 637 keV (7,2%) et 284 keV (6,1%) et de rayonnement bêta avec une énergie maximale de 606 keV.

Excipients à effet notoire :

Une gélule contient 63,5 mg de sodium et 23 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule. Gélule de gélatine transparente contenant une poudre blanche à brun clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Un traitement de la thyroïde par l'iode radioactif est indiqué, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas suivants :

- Hyperthyroïdie : traitement de la maladie de Basedow, du goitre multinodulaire toxique ou de nodules autonomes.
- Traitement du carcinome thyroïdien papillaire et folliculaire, y compris en cas de métastases.

Le traitement par l'iodure (I-131) de sodium est fréquemment associé à une intervention chirurgicale ou aux antithyroïdiens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré uniquement par des professionnels de santé autorisés, dans des services cliniques agréés (voir rubrique 6.6).

Posologie

L'activité à administrer doit être déterminée en fonction de l'évaluation clinique. L'effet thérapeutique n'est obtenu qu'après plusieurs semaines. Mesurer l'activité de la gélule avant administration au patient.

Adultes

Traitement de l'hyperthyroïdie

En cas d'échec ou d'impossibilité de poursuivre le traitement médical, l'iode radioactif peut être administré pour traiter l'hyperthyroïdie. Avant l'administration d'un traitement à l'iode radioactif pour

hyperthyroïdie, les patients doivent toujours, dans la mesure du possible, être amenés en situation d'euthyroidie au moyen de médicaments.

L'activité à administrer dépend du diagnostic, de la taille de la glande thyroïde, de la fixation thyroïdienne et de la clairance de l'iode. Celle-ci se situe généralement entre 200 et 800 MBq pour un patient de masse moyenne (70 kg), mais il peut s'avérer nécessaire de répéter le traitement jusqu'à une activité cumulée maximale de 5000 MBq. En cas d'hyperthyroïdie persistante, le traitement peut être répété après 6 à 12 mois.

L'activité à administrer peut être définie selon des protocoles à activité fixe ou calculée selon l'équation suivante :

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{dose au niveau de l'organe cible (Gy)} \times \text{volume cible (ml)}}{\text{fixation max. d'I-131 (\%)} \times T_{1/2} \text{ effective (jours)}} \times K$$

Légende :

Dose au niveau de l'organe cible =	dose absorbée au niveau de la glande thyroïde entière ou de l'adénome
Volume cible =	volume de la glande thyroïde entière (maladie de Basedow, autonomie multifocale ou disséminée)
Fixation max. d'I-131 =	fixation maximale d'I-131 dans la glande thyroïde ou dans les nodules en % de l'activité administrée telle que mesurée avec une dose de test
$T_{1/2}$ effective =	demi-vie effective de l'I-131 dans la glande thyroïde exprimée en jours
K =	24,67

Les doses pouvant être utilisées au niveau de l'organe cible sont les suivantes :

Autonomie unifocale	: 300 – 400 Gy
Autonomie multifocale et disséminée	: 150 – 200 Gy
Maladie de Basedow	: 200 Gy

Lors de maladie de Basedow et d'autonomie multifocale ou disséminée, les doses de radiations mentionnées ci-dessus sont calculées en fonction du volume total de la glande thyroïde. Lors d'autonomie unifocale, la dose de radiations est définie uniquement en fonction du volume de l'adénome. Pour les doses recommandées aux organes cibles, voir rubrique 11.

On peut recourir à d'autres procédures dosimétriques telles que des tests de fixation thyroïdienne au pertechnétate de sodium (Tc-99m) afin de déterminer la dose souhaitée au niveau de l'organe cible (Gy).

Thyroïdectomie et traitement des métastases

Après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'activité à administrer en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien est comprise entre 1850 et 3700 MBq. Cette activité est fonction de l'importance du reliquat et de la fixation de l'iode radioactif. Pour le traitement ultérieur des métastases, l'activité administrée se situe entre 3700 et 11100 MBq.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Une justification de l'activité administrée est particulièrement requise, car une exposition accrue aux radiations est possible chez les patients dont la fonction rénale est réduite. L'utilisation thérapeutique de l'iode (I-131) de sodium chez les patients présentant une insuffisance rénale significative nécessite une attention particulière (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être soigneusement évaluée, en fonction du besoin clinique et justifiée par le bénéfice attendu comparé au risque dans cette population de patients. Dans certains cas, l'activité à administrer chez les enfants et adolescents doit être déterminée après réalisation d'une dosimétrie individuelle (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement des anomalies thyroïdiennes bénignes par l'iodure radioactif est possible dans des cas justifiés, en particulier en cas de récurrence après l'utilisation de médicaments antithyroïdiens ou en cas de réactions indésirables graves aux médicaments antithyroïdiens (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq est administré par voie orale. La gélule doit être prise à jeun. Elle doit être avalée entière, avec une grande quantité de liquide pour faciliter le passage dans l'estomac et l'intestin grêle.

En cas d'administration à un enfant, en particulier à un jeune enfant, il faut s'assurer que la gélule pourra être avalée en entier sans être mâchée. Il est recommandé d'administrer la gélule avec des aliments écrasés. Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients souffrant de dysphagie, rétrécissement de l'oesophage, de sténose œsophagienne, de diverticule œsophagien, de gastrite active, de lésions gastriques érosives et d'ulcère peptique.
- Patients présentant une suspicion de ralentissement de la mobilité gastro-intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Potentiel de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réactions d'hypersensibilités ou de réactions anaphylactiques, il convient d'arrêter immédiatement l'administration du médicament et, si nécessaire, d'instaurer un traitement par voie intraveineuse. Pour pouvoir instaurer immédiatement un traitement en cas d'urgence, les médicaments et l'appareillage nécessaires, par exemple un tube endotrachéal et un appareil d'assistance respiratoire, doivent être immédiatement disponibles.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition à des radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit toujours être telle que la dose de radiations qui en résulte soit la plus faible raisonnablement possible pour obtenir le résultat thérapeutique escompté.

Chez les patients traités par l'iode radioactif pour une affection thyroïdienne bénigne, il n'existe pas d'arguments en faveur d'une fréquence plus élevée de cancers, de leucémies ou de mutations, malgré une large utilisation de l'iode radioactif. Dans le traitement des maladies thyroïdiennes malignes, une étude menée chez des patients traités avec des doses d'iodure (I-131) de sodium supérieures à 3700 MBq a révélé une incidence plus élevée de cancer de la vessie. Une autre étude a mis en évidence une légère augmentation des cas de leucémie chez les patients recevant de très fortes doses. Par conséquent, les doses cumulées totales supérieures à 26000 MBq ne sont pas recommandées.

Hyponatrémie

Des manifestations graves d'hyponatrémie ont été rapportées après un traitement par l'iodure (I-131) de sodium chez des patients âgés ayant subi une thyroïdectomie totale. Les facteurs de risque comprennent l'âge avancé, le sexe féminin, l'utilisation de diurétiques thiazidiques et une hyponatrémie au début du traitement par l'iodure (I-131) de sodium. Des dosages réguliers des électrolytes sériques doivent être envisagés chez ces patients.

Fonction gonadique chez l'homme

Une cryoconservation du sperme peut être envisagée chez les patients présentant une maladie disséminée nécessitant l'administration d'activités thérapeutiques élevées d'iode radioactif, pour prévenir le risque de dommage potentiellement réversible de la fonction gonadique.

Chez les patients avec insuffisance rénale

Une justification du bénéfice/risque du traitement est particulièrement requise, car une exposition accrue aux radiations est possible. Chez ces patients, un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Population pédiatrique

L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11). Lors du traitement d'enfants ou d'adolescents, on doit cependant tenir compte de la plus grande sensibilité des tissus des enfants et de leur plus longue espérance de vie. Les risques doivent également être mis en balance avec ceux des autres méthodes de traitements envisageables (voir rubriques 4.2 et 11).

Le traitement des enfants et adolescents par iode radioactif pour des maladies bénignes de la thyroïde peut être réalisé que dans des cas spécifiques justifiés notamment en cas de récurrence après utilisation de médicaments antithyroïdiens ou en cas de réactions indésirables graves aux médicaments antithyroïdiens. Malgré ses multiples applications, il n'existe aucune preuve d'augmentation de l'incidence de cancers, de leucémies ou de mutations chez les patients traités par de l'iode radioactif pour une affection thyroïdienne bénigne.

Les personnes ayant reçu une radiothérapie de la thyroïde pendant leur enfance et leur adolescence doivent être réexaminées une fois par an.

Préparation du patient

Il convient d'inciter les patients à boire beaucoup et à vider leur vessie le plus fréquemment possible afin de limiter l'irradiation vésicale, en particulier après administration d'activités élevées pour le traitement d'un carcinome thyroïdien par exemple. Les patients ayant des difficultés mictionnelles doivent être sondés après administration de fortes activités d'iode radioactif. Pour réduire l'exposition aux rayonnements du côlon, le recours aux laxatifs (autres que les ramollisseurs de selles qui n'accélèrent pas le transit intestinal) peut être nécessaire chez les patients ayant moins d'une selle par jour.

Pour éviter une sialadénite pouvant survenir après administration de fortes activités d'iode radioactif, il convient de conseiller au patient de prendre des bonbons ou des boissons contenant de l'acide citrique (jus de citron, vitamine C) pour stimuler la sécrétion salivaire avant le traitement. D'autres moyens de protection pharmacologiques peuvent être utilisés en complément.

Une surcharge en iode d'origine alimentaire ou médicamenteuse doit être recherchée avant l'administration d'iode radioactif (voir rubrique 4.5). Un régime pauvre en iode avant le traitement est recommandé pour améliorer l'absorption dans le tissu thyroïdien fonctionnel.

En cas de carcinome thyroïdien, le traitement substitutif doit être arrêté avant l'administration d'iode radioactif afin de garantir une fixation suffisante. Il est recommandé de l'arrêter 14 jours avant pour la tri-iodothyronine et 4 semaines avant pour la thyroxine. Le traitement substitutif sera repris 2 jours après l'administration d'iode radioactif. De même, il convient d'arrêter les traitements par carbimazole ou propylthiouracile une semaine avant l'administration d'iode radioactif pour traiter l'hyperthyroïdie, et de ne les reprendre que plusieurs jours après.

Le traitement par l'iode radioactif de la maladie de Basedow doit être accompagné d'une corticothérapie, notamment en présence d'une orbitopathie endocrinienne.

Chez les patients présentant une pathologie digestive, les gélules d'iodure (I-131) de sodium doivent être administrées avec prudence. L'utilisation simultanée d'antagonistes H₂ et d'inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée.

Après l'administration du traitement

Il convient d'éviter les contacts rapprochés avec les femmes enceintes et les nourrissons pendant le temps nécessaire.

En cas de vomissements, il faut tenir compte du risque de contamination de l'environnement.

Les patients ayant reçu un traitement par iode radioactif de leur glande thyroïde doivent être réexaminés à intervalles appropriés.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient 63,5 mg de sodium par gélule, ce qui équivaut à 3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Il convient d'en tenir compte chez les patients ayant une alimentation à apport réduit en sodium.

Ce médicament contient 23 mg de saccharose par gélule. Les patients atteints de certaines maladies héréditaires rares telles que l'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en saccharase-isomaltase ne doivent pas utiliser ce médicament.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir la rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreuses substances pharmacologiques interagissent avec l'iode radioactif. Ces interactions peuvent être dues à divers mécanismes susceptibles d'influencer la liaison aux protéines, la pharmacocinétique ou les effets pharmacodynamiques de l'iodure marqué. Par conséquent, il faut tenir compte du fait que la fixation thyroïdienne peut être diminuée. Tous les médicaments utilisés par le patient doivent être connus afin d'identifier si la prise de certains de ces médicaments doit être suspendue avant l'administration de la gélule d'iodure de sodium I-131.

A titre d'exemple, le traitement par les médicaments suivants doit être interrompu :

Substance active	Temps d'interruption nécessaire avant administration d'iodure (I-131) de sodium
Antithyroïdiens (par ex. carbimazole, méthimazole, propyluracile), perchlorate	1 semaine avant le début du traitement jusqu'à plusieurs jours après
Salicylés, stéroïdes**, nitroprussiate de sodium, bromosulfophtaléine sodique, anticoagulants, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, thiopentane	1 semaine
Phénylbutazone	1 à 2 semaines
Expectorants et vitamines contenant de l'iode	environ 2 semaines
Préparations à base d'hormone thyroïdienne	tri-iodothyronine 2 semaines thyroxine 4 semaines
Benzodiazépines, lithium	environ 4 semaines
Amiodarone*	3 à 6 mois
Produits topiques contenant de l'iode	1 à 9 mois
Produits de contraste iodés hydrosolubles	6 à 8 semaines
Produits de contraste iodés liposolubles	jusqu'à 6 mois

* En raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, la captation de l'iode par le tissu thyroïdien peut être diminuée pendant plusieurs mois.

** Non approprié dans le cas de la maladie de Basedow.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques

n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente. Les patientes traitées par l'iodure (I-131) de sodium doivent être informées de l'impossibilité d'entreprendre une grossesse pendant 6 à 12 mois après l'administration d'iode radioactif.

Contraception chez les hommes et les femmes

Après traitement thérapeutique à l'iodure (I-131) de sodium, une contraception efficace sera mise en place et maintenue chez l'homme et la femme jusqu'à 6 mois après traitement d'une affection bénigne et jusqu'à 12 mois après traitement d'un cancer thyroïdien. Il doit être recommandé aux hommes traités par l'iode radioactif d'attendre 6 à 12 mois avant de procréer, le temps que les spermatozoïdes irradiés soient remplacés par des non irradiés. Une cryoconservation du sperme doit être envisagée chez les adultes présentant une maladie disséminée nécessitant l'administration d'activités thérapeutiques élevées d'iodure (I-131) de sodium.

Grossesse

L'utilisation d'iodure (I-131) de sodium est contre-indiquée en cas de grossesse confirmée ou de suspicion de grossesse ou lorsqu'il n'est pas possible d'exclure une grossesse, du fait du passage transplacentaire de l'iodure (I-131) de sodium qui peut induire chez le nouveau-né une hypothyroïdie sévère et potentiellement irréversible (la dose de radiations absorbée au niveau de l'utérus pour ce produit se situe vraisemblablement entre 11 et 511 mGy, de plus, la thyroïde fœtale présente une avidité particulière pour l'iode au cours des 2ème et 3ème trimestres) (voir rubrique 4.3). Si un carcinome thyroïdien différencié est diagnostiqué pendant la grossesse, le traitement par l'iodure (I-131) de sodium doit être reporté après l'accouchement.

Allaitement

Avant d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il faut évaluer si ce traitement ne peut pas être différé jusqu'à la fin de l'allaitement et de s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu au moins 8 semaines AVANT l'administration d'iodure (I-131) de sodium et ne doit pas être repris (voir rubrique 4.3).

Pour des raisons de radioprotection, il convient d'éviter les contacts rapprochés entre la mère et le bébé pendant au moins 1 semaine.

Fertilité

Après traitement du cancer de la thyroïde à l'iode radioactif, une altération de la fertilité dose-dépendante peut survenir chez l'homme et la femme. En fonction de la dose d'activité, une altération réversible de la spermatogenèse pourrait se produire à des doses supérieures à 1850 MBq. Des effets cliniquement pertinents, comprenant une oligospermie et azoospermie, et des taux sériques élevés de FSH ont été décrits après administration supérieure à 3700 MBq.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'iodure (I-131) de sodium n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les fréquences des réactions indésirables mentionnées sont issues de la littérature médicale. Le profil de tolérance de l'iodure (I-131) de sodium dépend fortement de la dose administrée et la dose à administrer dépend du type de traitement (à savoir traitement pour une maladie maligne ou bénigne). Par ailleurs, le profil de tolérance dépend de la dose cumulée administrée et du schéma posologique utilisé. Par conséquent, les réactions indésirables rapportées ont été groupées selon qu'elles surviennent lors du traitement d'une affection bénigne ou maligne.

Les réactions indésirables fréquentes sont les suivantes : hypothyroïdie, hyperthyroïdie transitoire, troubles des glandes salivaires et lacrymales et réactions locales aux radiations. Dans le traitement d'un carcinome, des réactions indésirables gastro-intestinales et une myélosuppression sont également fréquentes.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les tableaux suivants présentent les réactions indésirables signalées, triées par classe de systèmes d'organes. Les symptômes qui sont plutôt secondaires à un syndrome (par exemple, syndrome sec) sont mentionnés entre parenthèses au niveau du syndrome correspondant.

La signification des fréquences indiquées dans cette rubrique est présentée ci-dessous :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables après le traitement d'une affection bénigne

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Réaction indésirable</i>	<i>Fréquence</i>
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie permanente, hypothyroïdie	très fréquent
	Hyperthyroïdie transitoire	fréquent
	Crise thyrotoxique, thyroïdite, hypoparathyroïdie (baisse de la calcémie, tétanie)	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Ophthalmopathie endocrinienne (lors de maladie de Basedow)	très fréquent
	Syndrome sec	fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Paralysie des cordes vocales	très rare
Affections gastro-intestinales	Sialadénite	fréquent
Affections hépato-biliaires	Anomalie de la fonction hépatique	fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné iodo-induit	fréquence indéterminée
Affections congénitales, familiales et génétiques	Hypothyroïdie congénitale	fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement local	fréquence indéterminée

Réactions indésirables après le traitement d'une affection maligne

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Réaction indésirable</i>	<i>Fréquence</i>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	Leucémie	peu fréquent
	Tumeurs solides, cancer de la vessie, cancer du côlon, cancer de l'estomac, cancer du sein	fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Erythropénie, dysfonctionnement de la moelle osseuse	très fréquent

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Réaction indésirable</i>	<i>Fréquence</i>
	Leucopénie, thrombopénie	fréquent
	Anémie aplasique, suppression permanente ou sévère de la moelle osseuse	fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde	fréquence indéterminée
Affections endocriniennes	Crise thyrotoxisque, hyperthyroïdie transitoire	rare
	Thyroïdite (leucocytose transitoire), hypoparathyroïdie (baisse de la calcémie, tétanie), hypothyroïdie, hyperparathyroïdie	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Parosmie, anosmie	très fréquent
	Œdème cérébral	fréquence indéterminée
Affections oculaires	Syndrome sec (conjonctivite, sécheresse oculaire, sécheresse nasale)	très fréquent
	Obstruction du canal lacrymal (augmentation de la sécrétion lacrymale)	fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	fréquent
	Constriction de la gorge*, fibrose pulmonaire, détresse respiratoire, troubles obstructifs des voies respiratoires, pneumonie, trachéite, troubles fonctionnels des cordes vocales (paralysie des cordes vocales, dysphonie, enrouement), douleurs oropharyngées, respiration sifflante	fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Sialadénite (sécheresse de la bouche, douleur au niveau des glandes salivaires, augmentation de volume des glandes salivaires, caries, perte de dents), syndrome d'irradiation aiguë, nausées, agueusie, dysgueusie, manque d'appétit	très fréquent
	Vomissements	fréquent
	Gastrite, dysphagie	fréquence indéterminée
Affections hépato-biliaires	Anomalie de la fonction hépatique	fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Cystite due aux radiations	fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Insuffisance de la fonction ovarienne, troubles menstruels	très fréquent
	Azoospermie, oligospermie, diminution de la fertilité masculine	fréquence indéterminée
Affections congénitales, familiales et génétiques	Hypothyroïdie congénitale	fréquence indéterminée

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Réaction indésirable</i>	<i>Fréquence</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Troubles pseudo-grippaux, maux de tête, fatigue, douleur dans le cou	très fréquent
	Gonflement local	fréquent

* particulièrement en cas de sténose trachéale préexistante

Description détaillée des effets indésirables sélectionnés

Mises en garde d'ordre général

L'exposition aux radiations ionisantes peut théoriquement induire des cancers et/ou des anomalies héréditaires. La dose de radiations résultant de l'irradiation thérapeutique peut augmenter l'incidence de cancers ou de mutations. Dans tous les cas, il convient de s'assurer que les risques liés à l'irradiation sont inférieurs à ceux qu'entraîne la maladie. La dose efficace après administration d'iodure (I-131) de sodium à des doses thérapeutiques est de 3108 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 11100 MBq est administrée (avec une fixation thyroïdienne de 0%).

Affections de la glande thyroïde et des parathyroïdes

Une hypothyroïdie dépendante de la dose peut survenir en tant que réaction tardive suite au traitement d'une hyperthyroïdie par de l'iode radioactif. Une hypothyroïdie est fréquemment rapportée en tant que réaction indésirable suite au traitement d'une pathologie maligne ; toutefois, le traitement par l'iode radioactif d'une pathologie maligne est habituellement précédé d'une thyroïdectomie.

La destruction des follicules thyroïdiens causée par l'exposition aux rayonnements ionisants de l'iodure (I-131) de sodium peut induire après 2 à 10 jours une aggravation d'une hyperthyroïdie préexistante et même à une crise thyrotoïdique. Parfois, une hyperthyroïdie induite par le système immunitaire peut survenir après une normalisation initiale (la période d'incubation est de 2 à 10 mois). Une thyroïdite et une trachéite inflammatoires peuvent survenir de façon transitoire, 1 à 3 jours après un traitement par une forte dose d'iode radioactif, avec possibilité de constriction de la trachée sévère, notamment en cas d'une sténose trachéale préexistante.

Dans de rares cas, une hyperthyroïdie transitoire peut apparaître après le traitement d'un carcinome thyroïdien fonctionnel.

Des cas d'hypoparathyroïdie transitoire ont été signalés après administration d'iode radioactif qui nécessitent une surveillance adaptée et un traitement de substitution.

Conséquences tardives

Une hypothyroïdie dose-dépendante peut survenir à la suite d'un traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif. Cette hypothyroïdie peut se manifester des semaines ou des années après le traitement, et un suivi de la fonction thyroïdienne et un traitement hormonal substitutif approprié sont nécessaires. L'hypothyroïdie n'apparaît généralement que 6 à 12 semaines après le traitement par l'iode radioactif.

Affections oculaires

Une ophtalmopathie endocrinienne peut s'aggraver ou se développer suite au traitement par l'iode radioactif d'une hyperthyroïdie ou de la maladie de Basedow. Le traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif doit être associé aux corticostéroïdes.

Effets locaux des radiations

Un dysfonctionnement et une paralysie des cordes vocales ont été rapportés après l'administration d'iodure (I-131) de sodium mais, dans certains cas, il n'a pu être clairement établi si le dysfonctionnement des cordes vocales étaient liés à l'intervention chirurgicale ou aux radiations. Une fixation tissulaire élevée de grandes quantités d'iode radioactif peut être associée à des douleurs locales, une gêne et des œdèmes localisés. C'est ainsi que, dans le cas d'un traitement par l'iode radioactif du tissu thyroïdien résiduel, une douleur diffuse et sévère peut apparaître au niveau des tissus mous du cou et de la tête. Une pneumonie radio-induite et une fibrose pulmonaire consécutives à la destruction des tissus métastatiques ont été observés chez les patients présentant des métastases

pulmonaires disséminées d'un carcinome thyroïdien différencié. Cet effet survient essentiellement après traitement par l'iode radioactif à fortes doses. Lors du traitement d'un carcinome thyroïdien métastatique avec atteinte du système nerveux central, il faut également tenir compte de la possibilité d'œdème cérébral local et/ou d'aggravation d'un œdème cérébral existant.

Affections gastro-intestinales

De fortes doses de radioactivité peuvent induire des troubles gastro-intestinaux qui apparaissent généralement au cours des premières heures ou des premiers jours qui suivent l'administration. Pour les mesures préventives contre les affections gastro-intestinales, voir rubrique 4.4.

Affections des glandes salivaires et lacrymales

Une sialadénite peut survenir avec gonflement et douleur au niveau des glandes salivaires, perte partielle du goût et sécheresse de la bouche. Cette sialadénite est généralement réversible spontanément ou après un traitement anti-inflammatoire mais des cas occasionnels de perte de goût et de sécheresse buccale persistantes et dose dépendantes ont été décrits. L'insuffisance de salive peut être à l'origine d'infections comme des caries et conduire à la perte de dents. Pour les mesures préventives contre les affections des glandes salivaires, voir rubrique 4.4. Un trouble fonctionnel des glandes salivaires et/ou lacrymales avec pour conséquence un syndrome sec peut également survenir tardivement, de quelques mois à deux ans après le traitement par l'iode radioactif. Bien que le syndrome sec soit transitoire dans la plupart des cas, les symptômes peuvent persister pendant plusieurs années chez certains patients.

Myélosuppression

Une myélosuppression transitoire peut survenir en tant que conséquence tardive, qui se traduit par une thrombocytopénie ou une érythropénie isolées pouvant être fatales. L'administration unique d'une activité de plus de 5000 MBq ou des administrations répétées à intervalles de moins de 6 mois augmente le risque de myélosuppression.

Pathologies malignes secondaires

Après administration d'activités élevées, notamment pour le traitement de tumeurs malignes de la thyroïde, on observe une incidence accrue de leucémies. Il a été mis en évidence une augmentation de la fréquence de tumeurs solides suite à l'administration d'activités élevées (supérieure à 7,4 GBq).

Population pédiatrique

Les types de réactions indésirables attendues chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes. En raison de la sensibilité accrue des tissus aux radiations chez les enfants (voir rubrique 11) et de leur espérance de vie supérieure, la sévérité et la fréquence peuvent être différentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé, Division Vigilance Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511
VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85/87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr
ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273
 Luxembourg-Hamm
 Tél.: (+352) 2478 5592
 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
 Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

Ce produit doit être utilisé par du personnel autorisé en milieu hospitalier. Le risque de surdosage est donc théorique.

En cas de surdosage en radioactivité, la dose délivrée au patient doit être réduite autant que possible en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions fréquentes, par une diurèse forcée et une vidange fréquente de la vessie. En outre, le blocage de la glande thyroïde est également recommandé (par ex. par du perchlorate ou de l'iodure de potassium) afin de réduire l'exposition de la glande thyroïde aux radiations. Pour diminuer l'absorption de l'iodure (I-131) de sodium, on peut administrer des émétiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutique à usage thérapeutique, composés à base d'iode (I-131), code-ATC : V10XA01.

La substance active pharmacologique est l'iode (I-131) sous forme d'iodure de sodium, qui se fixe au niveau de la glande thyroïde. La décroissance radioactive a lieu essentiellement au niveau de la glande thyroïde, où l'iodure (I-131) de sodium présente un temps de résidence élevé, avec pour conséquence une irradiation sélective de cet organe. Lors d'administration à des fins thérapeutiques, aucun effet pharmacodynamique de l'iodure (I-131) de sodium n'est attendu. Plus de 90% des effets de l'irradiation proviennent des rayonnements bêta, lesquels ont une portée moyenne de 0,5 mm. Les rayonnements bêta diminuent de manière dose-dépendante la fonction cellulaire et la division cellulaire allant jusqu'à la destruction des cellules. Grâce à sa faible portée et à la quasi-absence de fixation d'iodure (I-131) de sodium en-dehors de la glande thyroïde, l'exposition aux radiations en-dehors de la glande thyroïde est négligeable.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'iodure (I-131) de sodium est rapidement absorbé au niveau de la partie proximale du tractus gastro-intestinal (à 90% dans les 60 minutes). Son absorption est influencée par la vidange gastrique. Elle est augmentée lors d'hyperthyroïdie et diminuée lors d'hypothyroïdie. Les études sur les taux d'activité dans le sérum montrent que, après une augmentation rapide entre 10 à 20 minutes, un équilibre est atteint après environ 40 minutes. Après administration orale d'une solution d'iodure (I-131) de sodium, cet équilibre est atteint dans le même délai.

Distribution et fixation dans les organes

La pharmacocinétique est comparable à celle de l'iodure non radioactif. L'iodure circulant se distribue dans le compartiment extrathyroïdien. De là, il se fixe principalement au niveau de la thyroïde, qui capte environ 20% de l'iodure en un seul passage, ou est éliminé par les reins. La fixation de l'iodure par la thyroïde atteint un maximum après 24 à 48 heures, 50% de la valeur maximale sont atteints dans les 5 heures. La fixation est influencée par plusieurs facteurs : âge du patient, volume de la glande thyroïde, clairance rénale, concentration plasmatique d'iodure dans la circulation et autres médicaments (voir également rubrique 4.5). La clairance de l'iodure par la glande thyroïde est généralement de 5 à 50 ml/min. Elle est augmentée jusqu'à 100 ml/min en cas de carence en

iode, et jusqu'à 1000 ml/minute lors d'hyperthyroïdie. Elle peut également diminuer à 2 à 5 ml/minute en cas de surcharge iodée. L'iode s'accumule également dans les reins.

De faibles quantités d'iodure (I-131) de sodium se fixent au niveau des glandes salivaires et de la muqueuse gastrique et on en retrouve également dans le lait maternel, le placenta et les plexus choroïdes.

Biotransformation

L'iode fixé par la glande thyroïde suit le métabolisme connu des hormones thyroïdiennes et est incorporé dans les composés organiques à partir desquels sont synthétisées les hormones thyroïdiennes.

Élimination

L'élimination est urinaire à 37-75%, l'élimination fécale est d'environ 10% et l'excrétion par la sueur est pratiquement négligeable. L'élimination urinaire se caractérise par la clairance rénale, qui constitue environ 3% du flux rénal et est relativement constante d'une personne à une autre. La clairance est diminuée lors d'hypothyroïdie et en cas d'insuffisance rénale, et augmentée lors d'hyperthyroïdie. Chez les patients euthyroïdiens dont la fonction rénale est normale, 50 à 75% de l'activité administrée sont éliminés dans les urines dans les 48 heures.

Demi-vie

La demi-vie effective de l'iode radioactif dans le plasma est de l'ordre de 12 heures et d'environ 6 jours dans la glande thyroïde. Après administration d'iodure (I-131) de sodium, la demi-vie effective est de 6 heures pour 40% environ de l'activité administrée et de 8 jours pour les 60% restants.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une diminution de la clairance de l'iode radioactif, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition à l'irradiation par l'iodure (I-131) de sodium. Une étude a par exemple montré que les patients présentant une insuffisance rénale sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) avaient une clairance de l'iode radioactif 5 fois inférieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

En raison des faibles quantités d'iode administrées par rapport aux apports en iode d'une alimentation normale (40 à 500 µg/jour), une toxicité aiguë est peu probable et n'a jamais été observée. Il n'existe pas de données concernant la toxicité de doses répétées d'iodure de sodium, ni concernant ses effets sur la reproduction chez l'animal ou son pouvoir mutagène ou carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Phosphate disodique dihydraté
Thiosulfate de sodium
Bicarbonate de sodium
Hydroxyde de sodium
Saccharose
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Enveloppe de la gélule

Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37-7400 MBq expire 2 à 6 semaines après la date et l'heure de référence pour l'activité. La date et l'heure de référence pour l'activité, ainsi que la date de péremption, sont indiqués sur l'étiquette de l'emballage extérieur et intérieur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine pour éviter une exposition aux radiations.

Le stockage des produits radioactifs doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 gélule dans un flacon en PETP pour usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde d'ordre général

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes. Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

L'administration d'iodure (I-131) de sodium à des fins thérapeutiques implique généralement une dose d'irradiation relativement élevée chez la plupart des patients. Elle peut donc entraîner un risque environnemental important et des risques de radiations externes ou de contamination par les urines, les vomissements, etc. Selon l'activité administrée, ces risques peuvent être importants pour l'entourage immédiat du patient ou pour le public. Des précautions appropriées doivent donc être prises conformément à la réglementation nationale afin d'éviter toute contamination par l'activité éliminée par le patient.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à minimiser les risques de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Lors de l'ouverture du conteneur, le personnel doit être informé que la radioactivité diffusée peut être enregistrée sur des moniteurs. Cette activité est due au $^{131\text{m}}\text{Xe}$ qui est formé à 1,17% lors de la décroissance de l'iode-131. Bien que visible sur les moniteurs, celle-ci ne pose pas de risque particulier pour le personnel. La dose efficace résultant de l'inhalation du $^{131\text{m}}\text{Xe}$ représente 0,1% du débit de dose mesuré à 1 m du conditionnement plombé contenant la gélule.

Précautions et données radioactives

1,3% de l'iode (I-131) décroît via Xénon-131m ($^{131\text{m}}\text{Xe}$) (demi-vie 12 jours) et une faible quantité de Xénon ($^{131\text{m}}\text{Xe}$) peut diffuser dans l'emballage. Il est donc recommandé d'ouvrir le conteneur de transport sous hotte ventilée et de laisser l'emballage, après utilisation de la gélule, pendant une nuit dans cette hotte avant d'être éliminé, afin de laisser s'échapper le Xénon ($^{131\text{m}}\text{Xe}$).

Il peut également exister une diffusion limitée d'iode-131 volatile à partir de la gélule.

L'activité d'une capsule à 12h00 GMT à partir de la date de calibration peut être calculée à partir du tableau 1.

Tableau 1

Jour	Coefficient	Jour	Coefficient
-6	1,677	5	0,650
-5	1,539	6	0,596
-4	1,412	7	0,547
-3	1,295	8	0,502
-2	1,188	9	0,460
-1	1,090	10	0,422
0	1,000	11	0,387
1	0,917	12	0,355
2	0,842	13	0,326
3	0,772	14	0,299
4	0,708		

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen, Belgique

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE370151

Délivrance : sur prescription médicale.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06/2010

Date de dernier renouvellement : 02/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2021

Date d'approbation : 11/2021

11. DOSIMÉTRIE

Les données de dosimétrie reprises dans la publication n° 128 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique, dose de rayonnement aux patients provenant de radiopharmaceutiques) sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Le modèle biocinétique est décrit comme un modèle compartimentaire comprenant l'iodure inorganique ainsi que l'iode lié aux composés organiques libéré dans les tissus de l'organisme à la suite d'une décharge de la thyroïde. Le modèle retenu de la CIPR repose sur une administration par voie orale.

Pour évaluer le rapport bénéfice-risque, il est recommandé de calculer la dose efficace et les doses de radiations absorbées au niveau de chaque organe-cible avant l'administration. L'activité pourra ainsi être ajustée en fonction du volume de la thyroïde, de la demi-vie biologique et du « recycling factor »,

qui prend en considération l'état physiologique du patient (y compris une éventuelle carence en iode) et la pathologie sous-jacente.

Les doses pouvant être utilisées au niveau de l'organe cible sont les suivantes :

Autonomie unifocale :	300 – 400 Gy
Autonomie multifocale et disséminée :	150 – 200 Gy
Maladie de Basedow :	200 Gy

C'est principalement la glande thyroïde qui est touchée par les radiations. L'exposition aux radiations des autres organes est habituellement environ mille fois moins importante que celle de la glande thyroïde. Elle dépend des apports alimentaires en iode (l'absorption d'iode radioactif peut augmenter jusqu'à 90% dans les régions déficitaires en iode et est réduite à 5% dans les régions riches en iode). Elle dépend aussi de la fonction thyroïdienne (euthyroïdie, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) et de la présence de tissus accumulant l'iode dans l'organisme (par exemple après thyroïdectomie, en présence de métastases fixant l'iode et après blocage de la thyroïde). L'exposition aux radiations des autres organes est donc plus importante ou plus faible en fonction de la concentration en iode dans la thyroïde.

Après blocage de la fixation thyroïdienne, fixation 0%, administration orale

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Surfaces osseuses	0,030	0,037	0,059	0,092	0,18
Cerveau	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14
Seins	0,020	0,025	0,042	0,069	0,13
Paroi de la vésicule biliaire	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21
Tractus Gastro-Intestinal					
Paroi gastrique	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
Paroi intestin grêle	0,035	0,044	0,070	0,11	0,19
Paroi du colon	0,14	0,18	0,30	0,50	0,92
(Paroi colon supérieur	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75)
(Paroi colon inférieur	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2)
Paroi cardiaque	0,062	0,080	0,13	0,20	0,37
Reins	0,27	0,32	0,46	0,69	1,2
Foie	0,05	0,065	0,1	0,16	0,3
Poumons	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Muscles	0,026	0,032	0,051	0,08	0,15
Oesophage	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Ovaires	0,038	0,049	0,076	0,11	0,2
Pancréas	0,06	0,073	0,11	0,16	0,28
Moelle rouge	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18
Glandes salivaires	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Peau	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Rate	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Testicules	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Thymus	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Thyroïde	2,2	3,6	5,6	13	25
Paroi de la vessie	0,54	0,70	1,1	1,4	1,8

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Utérus	0,045	0,056	0,090	0,13	0,21
Autres organes	0,029	0,037	0,06	0,1	0,18
Dose efficace (mSv/MBq)	0,28	0,40	0,61	1,2	2,3

Fixation thyroïdienne faible, administration orale

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,051	0,067	0,12	0,2	0,44
Surfaces osseuses	0,089	0,1	0,14	0,22	0,4
Cerveau	0,093	0,1	0,13	0,18	0,3
Seins	0,038	0,05	0,1	0,17	0,32
Paroi de la vésicule biliaire	0,043	0,057	0,1	0,18	0,36
Tractus gastro-Intestinal					
Paroi gastrique	0,77	1,0	1,5	2,5	5,3
Paroi intestin grêle	0,033	0,043	0,073	0,11	0,22
Paroi du colon	0,14	0,18	0,32	0,58	1,3
(Paroi colon supérieur	0,12	0,15	0,27	0,49	1,0)
(Paroi colon inférieur	0,17	0,22	0,39	0,71	1,6)
Paroi cardiaque	0,089	0,12	0,21	0,36	0,77
Reins	0,27	0,34	0,5	0,84	1,8
Foie	0,093	0,14	0,24	0,46	1,2
Poumons	0,1	0,13	0,22	0,38	0,79
Muscles	0,084	0,11	0,17	0,27	0,48
Oesophage	0,1	0,15	0,3	0,58	1,1
Ovaires	0,037	0,049	0,08	0,13	0,28
Pancréas	0,064	0,08	0,13	0,21	0,41
Moelle rouge	0,072	0,086	0,12	0,19	0,37
Glandes salivaires	0,22	0,27	0,36	0,49	0,72
Peau	0,043	0,053	0,08	0,12	0,25
Rate	0,069	0,089	0,15	0,26	0,55
Testicules	0,024	0,032	0,056	0,095	0,2
Thymus	0,1	0,15	0,3	0,59	1,1
Thyroïde	280	450	670	1400	2300
Paroi de la vessie	0,45	0,58	0,89	1,2	1,6
Utérus	0,042	0,054	0,09	0,15	0,28
Autres organes	0,084	0,11	0,17	0,25	0,44
Dose efficace (mSv/MBq)	14	23	34	71	110

Fixation thyroïdienne moyenne, administration orale

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,055	0,074	0,13	0,24	0,55
Surfaces osseuses	0,12	0,14	0,19	0,3	0,52

Cerveau	0,13	0,14	0,18	0,24	0,39
Seins	0,048	0,063	0,13	0,23	0,43
Paroi de la vésicule biliaire	0,046	0,063	0,12	0,21	0,45
Tractus gastro-Intestinal					
Paroi gastrique	0,71	0,95	1,4	2,4	5
Paroi intestin grêle	0,032	0,043	0,075	0,11	0,24
Paroi du colon	0,14	0,18	0,34	0,63	1,4
(Paroi colon supérieur	0,12	0,15	0,28	0,53	1,2)
(Paroi colon inférieur	0,17	0,22	0,4	0,76	1,8)
Paroi cardiaque	0,1	0,14	0,25	0,45	1
Reins	0,27	0,34	0,53	0,93	2,1
Foie	0,12	0,18	0,31	0,62	1,7
Poumons	0,13	0,16	0,28	0,5	1
Muscles	0,12	0,15	0,24	0,38	0,66
Oesophage	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Ovaires	0,036	0,049	0,082	0,15	0,33
Pancréas	0,066	0,084	0,14	0,24	0,49
Moelle rouge	0,095	0,11	0,15	0,24	0,48
Glandes salivaires	0,19	0,24	0,32	0,43	0,64
Peau	0,057	0,07	0,1	0,16	0,33
Rate	0,072	0,096	0,16	0,29	0,68
Testicules	0,023	0,032	0,056	0,10	0,23
Thymus	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Thyroïde	430	690	1000	2200	3600
Paroi de la vessie	0,39	0,51	0,79	1,1	1,5
Utérus	0,04	0,053	0,089	0,15	0,32
Autres organes	0,11	0,15	0,23	0,33	0,58
Dose efficace (mSv/MBq)	22	35	53	110	180

Fixation thyroïdienne, importante, administration orale**Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)**

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,059	0,082	0,15	0,28	0,66
Surfaces osseuses	0,16	0,18	0,24	0,37	0,65
Cerveau	0,17	0,18	0,23	0,30	0,49
Seins	0,058	0,077	0,17	0,28	0,54
Paroi de la vésicule biliaire	0,049	0,068	0,13	0,24	0,54
Tractus gastro-Intestinal					
Paroi gastrique	0,66	0,88	1,3	2,2	4,7
Paroi intestin grêle	0,032	0,043	0,077	0,12	0,26
Paroi du colon	0,14	0,19	0,35	0,68	1,6
(Paroi colon supérieur	0,12	0,16	0,3	0,58	1,4)
(Paroi colon inférieur	0,16	0,22	0,42	0,81	2,0)
Paroi cardiaque	0,12	0,16	0,30	0,55	1,2
Reins	0,27	0,35	0,55	1,0	2,4

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Foie	0,14	0,22	0,39	0,79	2,2
Poumons	0,15	0,2	0,35	0,61	1,3
Muscles	0,15	0,19	0,31	0,49	0,86
Oesophage	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Ovaires	0,035	0,049	0,084	0,16	0,37
Pancréas	0,068	0,088	0,15	0,27	0,57
Moelle rouge	0,12	0,14	0,19	0,29	0,59
Glandes salivaires	0,16	0,2	0,27	0,37	0,55
Peau	0,071	0,087	0,13	0,19	0,41
Rate	0,075	0,1	0,18	0,33	0,8
Testicules	0,022	0,031	0,057	0,11	0,27
Thymus	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Thyroïde	580	940	1400	3000	4900
Paroi de la vessie	0,34	0,44	0,68	0,95	1,3
Utérus	0,038	0,051	0,089	0,16	0,36
Autres organes	0,15	0,19	0,29	0,42	0,74
Dose efficace (mSv/MBq)	29	47	71	150	250

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les gélules sont prêtes à l'emploi. Mesurer l'activité avant administration au patient.

Protocole d'administration

- 1 Retirer la boîte métallique de l'emballage, et en sortir le pot de plomb.
- 2 Tourner doucement la partie supérieure du pot de plomb dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à rencontrer une légère résistance puis, soulever. Le flacon plastique contenant la gélule demeure solidaire de la base du pot de plomb.
- 3 Placer le flacon contenant la gélule dans un activimètre pour déterminer la radioactivité.
- 4 Remettre le flacon dans le pot de plomb et replacer la partie supérieure du pot de plomb sans tourner.
- 5 Demander au patient d'ouvrir simultanément la partie supérieure du pot de plomb et le bouchon du flacon plastique en tournant 3 fois dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, ce qui dévissera simultanément le bouchon plastique du flacon contenant la gélule.
- 6 Le patient retire le bouchon du flacon plastique en soulevant la partie supérieure du pot de plomb, et avale la gélule.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37–7400 MBq, Hartkapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 37-7400 MBq Natriumiodid (I-131) zum Zeitpunkt der Kalibrierung.

Jod-131 wird durch Spaltung von Uran-235 in einem Kernreaktor hergestellt. Die physikalische Halbwertszeit von Jod-131 beträgt 8,02 Tage. Es zerfällt unter Emission von Gammastrahlung der Energien 365 keV (81,7 %), 637 keV (7,2 %) und 284 keV (6,1 %) und Betastrahlung mit einer maximalen Energie von 606 keV zu stabilem Xenon-131.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält 63,5 mg Natrium und 23 mg Sucrose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel. Transparente Hartgelatine kapsel, die ein weißes bis leicht bräunliches Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Radioiodtherapie der Schilddrüse ist bei Erwachsenen und Kindern indiziert:

- bei Hyperthyreose: Behandlung von Morbus Basedow, toxischem multinodulärer Struma oder autonomen Knoten.
- zur Behandlung eines papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms und deren Metastasen.

Die Therapie mit Natriumiodid (I-131) wird häufig mit chirurgischen Maßnahmen und einer thyreostatischen Behandlung kombiniert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur von dazu berechtigtem medizinischem Fachpersonal in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Die zu verabreichende Aktivität ergibt sich aus der klinischen Beurteilung. Der therapeutische Effekt wird erst nach mehreren Wochen erreicht. Die Aktivität der Kapsel ist vor der Anwendung zu bestimmen.

Erwachsene

Therapie einer Hyperthyreose

Verläuft eine medizinische Behandlung ohne Erfolg oder kann sie nicht weiter fortgesetzt werden, kann zur Behandlung der Hyperthyreose radioaktives Iodid angewendet werden.

Vor Beginn der Radioiod-Behandlung einer Hyperthyreose sollte der Patient nach Möglichkeit medikamentös euthyreot eingestellt werden.

Die zu applizierende Aktivität ergibt sich aus der Diagnose, der Größe und Iod-Speicherfähigkeit der Schilddrüse und der Iod-Clearance. Bei einem Patienten mit einem Durchschnittsgewicht (70 kg) liegt sie im Bereich von 200-800 MBq, jedoch kann eine wiederholte Behandlung bis zu einer Gesamtdosis von 5.000 MBq notwendig sein. Bei einer persistierenden Hyperthyreose ist eine erneute Behandlung nach 6-12 Monaten angezeigt.

Die zu verabreichende Aktivität kann anhand von Protokollen für Standarddosen festgelegt oder mit der folgenden Formel berechnet werden:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Herddosis (Gy)} \times \text{Herdvolumen (ml)}}{\text{max. Aufnahme Iod (I-131) (\%)} \times \text{HWZ}_{\text{eff}} \text{ (Tage)}} \times K$$

und zwar unter folgenden Bedingungen:

Herddosis	angestrebte Herddosis in der gesamten Schilddrüse oder in einem Adenom
Herdvolumen	Volumen der gesamten Schilddrüse (M. Basedow, multifokale oder disseminierte Autonomie)
max. Aufnahme von Iod (I-131)	maximale Iod (I-131)-Aufnahme in Schilddrüse oder Knoten in % der verabreichten Aktivität, bestimmt durch eine Testdosis
HWZ _{eff}	effektive thyreoidale Halbwertszeit von Iod (I-131) (Tage)
K	24,67

Dabei werden die folgenden Herddosen angestrebt:

unifokale Autonomie	:	300 - 400 Gy
multifokale und disseminierte Autonomie	:	150 - 200 Gy
Morbus Basedow	:	200 Gy

Bei Morbus Basedow und multifokaler oder disseminierter Autonomie beziehen sich die oben genannten Herddosen auf das Gesamtvolumen der Schilddrüse. Bei unifokaler Autonomie bezieht sich die Herddosis jedoch auf das Volumen des Adenoms. Empfohlene Dosen je nach Zielorgan sind in Abschnitt 11 zu finden.

Es können andere dosimetrische Verfahren eingesetzt werden, z. B. Schilddrüsenaufnahmetests mit Natriumpertechnat (^{99m}Tc) zur Bestimmung der angemessenen Herddosis (Gy).

Schilddrüsenablation und Therapie von Metastasen

Die nach einer totalen oder subtotalen Thyreoidektomie zu verabreichende Aktivität zur Entfernung des Schilddrüsenrestgewebes liegt im Bereich von 1.850 bis 3.700 MBq. Sie ist abhängig von der Größe des Restgewebes und der Radioiod-Aufnahme. Bei einer nachfolgenden Therapie von Metastasen liegt die verabreichte Aktivität im Bereich von 3.700 bis 11.100 MBq.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion ist die anzuwendende Aktivität sorgfältig abzuwägen, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist. Die therapeutische Verabreichung von Natriumiodid (I-131) bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion erfordert spezielle Aufmerksamkeit (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Natriumiodid (I-131) bei Kindern und Jugendlichen ist auf Grundlage der klinischen Situation und Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei dieser Patientengruppe sorgfältig abzuwägen.

In bestimmten Fällen sollte die zu applizierende Aktivitätsmenge bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer individuellen Dosimetrie bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Radioiodtherapie einer benignen Schilddrüsenveränderung nur in begründeten Ausnahmefällen durchgeführt werden, insbesondere bei Rezidiv nach thyreostatischer Behandlung oder beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen von Thyreostatika (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37–7400 MBq ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapsel sollte auf nüchternen Magen eingenommen werden. Sie sollte unzerkaut und mit reichlich Flüssigkeit geschluckt werden, um eine ungehinderte Passage in Magen und oberen Dünndarm zu gewährleisten. Bei der Verabreichung an Kinder, insbesondere an jüngere Kinder, ist vorher in geeigneter Weise sicherzustellen, dass die Kapsel unzerkaut geschluckt werden kann. Es empfiehlt sich, die Kapsel zusammen mit Brei zu geben.

Zur Patientenvorbereitung siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit Dysphagie, ösophagealer Strikture, ösophagealer Stenose, Ösophagusdivertikel, aktiver Gastritis, gastrischen Erosionen und Ulcus pepticum.
- Patienten mit Verdacht auf gastrointestinale Motilitätseinschränkungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potential für Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen darf keine weitere Zufuhr des Arzneimittels erfolgen und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Instrumente (u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) und Medikamente griffbereit sein.

Individuelle Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Für jeden Patienten muss die Strahlenbelastung dem zu erwartenden Nutzen entsprechen. Die anzuwendende Aktivitätsmenge sollte jedes Mal so gering wie möglich sein, um die erforderliche Therapiewirkung zu erreichen.

Trotz extensiver Anwendung der Radioiod-Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen liegen limitierte Hinweise auf eine erhöhte Inzidenzrate von Karzinomen, Leukämien oder Mutationen bei Patienten vor. Aus einer Studie mit Patienten, die aufgrund maligner Schilddrüsenerkrankungen mit Dosen von Natriumiodid (I-131), die höher als 3.700 MBq lagen, behandelt wurden, liegen Berichte über eine höhere Inzidenz von Blasenkrebs vor. In einer weiteren Studie wurde eine leichte Zunahme von Leukämie bei Patienten, die sehr hohe Dosen erhielten, berichtet. Aus diesem Grund werden kumulative Gesamtdosen von mehr als 26.000 MBq nicht empfohlen.

Hyponatriämie

Es wurden schwere Manifestationen einer Hyponatriämie nach Natriumiodid (I-131)-Therapie bei älteren Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie unterzogen haben, berichtet. Risikofaktoren schließen höheres Alter, weibliches Geschlecht, die Einnahme von Thiaziddiuretika und Hyponatriämie zu Beginn der Natriumiodid (I-131)-Therapie ein. Regelmäßige Messungen der Serumelektrolyte sollen für diese Patienten in Betracht gezogen werden.

Gonadenfunktion bei Männern

Bei Männern mit schwerer Erkrankung ist die Anwendung einer Samenbank in Betracht zu ziehen, um eine mögliche reversible Schädigung der Gonadenfunktion aufgrund der hohen Dosis von Radioiod während der Therapie zu kompensieren.

Patienten mit renalер Beeinträchtigung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorzunehmen, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist. Eine Anpassung der Dosierung kann bei diesen Patienten erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Indikation ist sorgfältig zu prüfen, da die wirksame Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11). Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen müssen die höhere Strahlenempfindlichkeit des kindlichen Gewebes und die höhere Lebenserwartung dieser Patienten berücksichtigt werden. Die Risiken sollten mit denen anderer möglicher Behandlungen abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 11).

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Radioiod-Therapie einer benignen Schilddrüsenveränderung nur in begründeten Ausnahmefällen durchgeführt werden, insbesondere bei Rezidiv nach thyreostatischer Behandlung oder beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen von Thyreostatika. Trotz vielfacher Anwendung der Radioiod-Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen liegen keine Hinweise auf eine erhöhte Inzidenzrate von Karzinomen, Leukämien oder Mutationen bei Patienten vor.

Personen, deren Schilddrüse als Kind und Jugendlicher einer Radiotherapie unterzogen wurde, sollten einmal jährlich erneut untersucht werden.

Patientenvorbereitung

Um die Strahlenexposition der Blase möglichst gering zu halten, muss der Patient nach Verabreichen des Arzneimittels viel trinken und häufig die Blase entleeren, insbesondere nach Gabe von hohen Aktivitäten z. B. zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen. Patienten mit Miktionsstörungen sollten nach Gabe hoher Radioiod-Aktivitäten katheterisiert werden. Zur Verringerung der Strahlenexposition des Kolons können leichte Laxativa (jedoch keine Stuhlweichmacher, die zu keiner Stimulation des Darms führen) bei Patienten, die weniger als einmal täglich Stuhlgang haben, erforderlich sein.

Zur Vermeidung einer Sialadenitis, wie sie nach Anwendung einer hohen Radioiod-Dosis auftreten kann, sollte der Patient angewiesen werden, vor der Therapie zitronensäurehaltige Süßigkeiten oder Getränke (Zitronensaft, Vitamin C) zu sich zu nehmen, um die Speichelproduktion anzuregen. Zusätzlich können andere pharmakologische Schutzmaßnahmen verwendet werden.

Ein Iodidüberschuss infolge von Nahrungsmitteln oder medizinischen Behandlungen ist vor der Gabe von Iodid zu prüfen (siehe Abschnitt 4.5). Vor der Therapie wird eine iodarme Kost empfohlen, um die Aufnahme durch funktionsfähiges Schilddrüsengewebe zu verbessern.

Vor der Radioiodtherapie eines Schilddrüsenkarzinoms muss eine Schilddrüsenhormonsubstitution abgesetzt werden, um eine ausreichende Aufnahme zu gewährleisten. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Trijodthyronin 14 Tage vorher zu unterbrechen und die Behandlung mit Thyroxin 4 Wochen vorher. Die Hormonsubstitution sollte zwei Tage nach der Behandlung wieder aufgenommen werden. Carbimazol und Propylthiouracil sollten 1 Woche vor Behandlung der Hyperthyreose abgesetzt und einige Tage nach der Behandlung wieder angewendet werden.

Die Radioiodtherapie des Morbus Basedow sollte unter begleitender Corticosteroid-Behandlung durchgeführt werden, insbesondere wenn eine endokrine Ophthalmopathie vorliegt.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Magendarmkrankung vorliegt, sollten Natriumiodid (I-131)-Kapseln nur unter größter Sorgfalt angewendet werden. Die gleichzeitige Gabe von H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern wird empfohlen.

Nach der Anwendung

Enger Kontakt mit Säuglingen und Schwangeren sollte für einen angemessenen Zeitraum vermieden werden.

Tritt Erbrechen auf, muss das Risiko einer Kontamination beachtet werden.

Patienten, die eine Schilddrüsenherapie erhalten, sollten in angemessenen Intervallen erneut untersucht werden.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält 63,5 mg Natrium pro Kapsel, entsprechend 3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies sollte bei Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 23 mg Sucrose pro Kapsel. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Vorsichtsmaßnahmen zum Umweltschutz siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viele pharmakologisch wirksamen Substanzen treten mit Radioiod in Wechselwirkung. Verschiedene Wechselwirkungsmechanismen existieren, die die Proteinbindung, die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik des radioaktiv markierten Iodids beeinflussen können. Es sollte daher berücksichtigt werden, dass die Aufnahme in die Schilddrüse vermindert sein kann. Die vom Patienten eingenommenen Arzneimittel müssen daher vollständig erfasst werden, und relevante Arzneimittel müssen vor der Gabe von Natriumiodid (I-131) abgesetzt werden.

Beispielsweise ist die Behandlung mit den folgenden Substanzen wie angegeben zu unterbrechen:

Wirkstoff	Entzugsdauer vor Gabe von Natriumiodid (I-131)
Thyreostatika (z. B. Carbimazol, Methimazol, Propylthiouracil), Perchlorat	1 Woche vor Therapie bis einige Tage nach Therapie
Salicylate, Corticosteroide**, Natriumnitroprussid, Natriumsulfobromphthalein, Antikoagulantien, Antihistaminika, antiparasitäre Arzneimittel, Penicilline, Sulfonamide, Tolbutamid, Thiopental	1 Woche
Phenylbutazon	1–2 Wochen
Jodhaltige Expektorantien und Vitaminpräparate	Ungefähr 2 Wochen
Schilddrüsenhormonpräparate	Triiodthyronin 2 Wochen Thyroxin 4 Wochen
Benzodiazepine, Lithium	Ungefähr 4 Wochen
Amiodaron*	3-6 Monate
Jodhaltige Präparationen zur topischen Anwendung	1–9 Monate
Wasserlösliche jodhaltige Kontrastmittel	6 bis 8 Wochen
Fettlösliche jodhaltige Kontrastmittel	Bis zu 6 Monate

* Wegen der langen Halbwertszeit von Amiodaron kann die Iodaufnahme in das Schilddrüsen Gewebe über mehrere Monate vermindert sein.

** Nicht zutreffend im Falle von Morbus Basedow.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Frauen im gebärfähigen Alter notwendig ist, ist immer festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Falls Ungewissheit besteht (ausgebliebene Periode, unregelmäßige Periode etc.), sollten alternative Untersuchungsmethoden ohne Verwendung von ionisierender Strahlung in Betracht gezogen werden, sofern es sie gibt. Frauen, denen Natriumiodid (I-131) verabreicht wird, sollte angeraten werden innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Verabreichung nicht schwanger zu werden.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Bei beiden Geschlechtern wird nach der Therapie mit Natriumiodid (I-131) eine Kontrazeption für 6 Monate (bei Patienten mit benigner Schilddrüsenveränderung) oder 12 Monate (bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom) empfohlen. Männer sollten im Zeitraum von 6 -12 Monaten nach der Radioiodtherapie keine Kinder zeugen, um die Neubildung von unbestrahlten Spermien zu gewährleisten. Die Anwendung einer Samenbank sollte von Männern mit schwerer Erkrankung, die deshalb hohe therapeutische Dosen von Natriumiodid (I-131) benötigen könnten, in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Natriumiodid (I-131) ist kontraindiziert bei einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen wurde, da es durch die transplazentare Passage von Natriumjodid (I-131) zu schwerer und möglicherweise irreversibler Hypothyreose bei Neugeborenen kommen kann (die Anwendung dieses Arzneimittels ergibt Uterusdosen von 11 bis 511 mGy; die fetale Schilddrüse reichert Iod im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft stark an) (siehe Abschnitt 4.3). Wenn während der Schwangerschaft ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Natriumiodid (I-131) bis nach der Geburt des Kindes verschoben werden.

Stillzeit

Da Natriumiodid in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte vor Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer stillenden Mutter geprüft werden, ob ein Aufschub der Untersuchung bis nach dem Abstillen zu verantworten ist und ob im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete Radiopharmakon gewählt worden ist. Wenn die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen mindestens 8 Wochen vor der Verabreichung von Natriumiodid (I-131) beendet und sollte nicht fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach der Gabe von therapeutischen Dosen wird aus strahlenschutztechnischen Gründen empfohlen, engen Kontakt zwischen Mutter und Säugling mindestens eine Woche zu vermeiden.

Fertilität

Nach Radioiod-Therapie des Schilddrüsenkarzinoms kann es bei beiden Geschlechtern zu einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der Fertilität kommen. Abhängig von der Aktivitätsdosis ist eine reversible Beeinträchtigung der Spermatogenese ab 1.850 MBq nachgewiesen worden; klinisch bedeutsame Effekte mit Oligo- und Azoospermie und erhöhten Serum-FSH-Werten sind nach Anwendung von mehr als 3.700 MBq beschrieben worden.

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

Natriumiodid (I-131) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen stammen aus der medizinischen Literatur. Das Sicherheitsprofil von Natriumiodid (I-131) hängt weitgehend von der verabreichten Dosis ab, die wiederum von der Indikation abhängt (z. B. Behandlung einer benignen bzw. malignen Erkrankung). Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil auch von den Dosisintervallen sowie der verabreichten kumulativen Gesamtdosis abhängig. Daher wurden die berichteten Nebenwirkungen je nach Therapieart (benigne oder maligne) gruppiert.

Häufig auftretende Nebenwirkungen waren: Hypothyreose, vorübergehende Hyperthyreose, Erkrankungen der Speichel- und Tränendrüsen und lokale Strahlenreaktionen. Bei Behandlungen von Krebserkrankungen können zusätzliche gastrointestinale Nebenwirkungen und Knochenmarkdepressionen häufig vorkommen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den folgenden Tabellen werden die berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen aufgeführt. Symptome, die eher sekundär im Zusammenhang mit einem Syndrom auftreten (Beispiel: Sicca-Syndrom), werden in Klammern hinter dem jeweiligen Syndrom aufgeführt.

Zur Bewertung von Nebenwirkungen gelten folgende Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen nach Behandlung einer gutartigen Erkrankung

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktionen	nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	anhaltende Hypothyreose, Hypothyreose	sehr häufig
	vorübergehende Hyperthyreose	häufig
	thyreotoxische Krise, Thyreoiditis, Hypoparathyreoidismus (Senkung des Blutkalziums, Tetanie)	nicht bekannt
Augenerkrankungen	endokrine Ophthalmopathie (bei Morbus Basedow)	Sehr häufig
	Sjögren-Syndrom	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Stimmbandlähmung	sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sialadenitis	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktion anomal	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Durch Iodid verursachte Akne	nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	kongenitale Hypothyreose	nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	lokale Schwellung	nicht bekannt

Nebenwirkungen nach Behandlung einer bösartigen Erkrankung

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Leukämie	gelegentlich
	Solide Tumore, Blasenkarzinom, Dickdarmkarzinom, Magenkarzinom, Brustkrebs	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erythrozytopenie, Knochenmarkdepression	sehr häufig
	Leukozytopenie, Thrombozytopenie	häufig
	aplastische Anämie, permanente oder schwere Knochenmarksdepression	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktionen	nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	thyreotoxische Krise, vorübergehende Hyperthyreose	selten
	Thyreoiditis (vorübergehende Leukozytose), Hypoparathyreoidismus (Senkung des Blutkalziums, Tetanie), Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parosmie, Anosmie	sehr häufig
	Hirnödem	nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sicca-Syndrom (Konjunktivitis, Trockenheit der Augen und Nase)	sehr häufig
	Verengung des Tränengangs (Tränensekretion erhöht)	häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	häufig
	Engegefühl im Hals*, Lungenfibrose, Atemnot, obstruktive Lungenwegerkrankung, Pneumonie, Tracheitis, Funktionsstörung der Stimmbänder (Stimmbandlähmung, Dysphonie, Heiserkeit), Mundrachenschmerzen, Stridor	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sialadenitis (Mundtrockenheit, Speicheldrüsenschmerzen, Speicheldrüsenvergrößerung, Zahnkaries, Zahnverlust), Strahlenkrankheit, Übelkeit, Ageusie, Dysgeusie, Appetitlosigkeit	sehr häufig
	Erbrechen	häufig
	Gastritis, Dysphagie	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktion anomal	nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Strahlenzystitis	nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ovarialinsuffizienz, Menstruationsstörungen	sehr häufig
	Azoospermie, Oligospermie, Abnahme der männlichen Fertilität	nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	kongenitale Hypothyreose	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	grippeartige Erkrankung, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Halsschmerzen	sehr häufig
	lokale Schwellung	häufig

* insbesondere bei bestehender Luftröhrenverengung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Empfehlungen

Die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen kann Krebs und möglicherweise Erbgutveränderungen verursachen. Die aus der therapeutischen Exposition resultierende Strahlendosis kann zu einer höheren Inzidenz von Krebs und Mutationen führen. In allen Fällen muss sichergestellt werden, dass die Risiken durch Strahlen geringer als die Risiken durch die zu behandelnde Erkrankung sind. Die wirksame Dosis nach Gabe der therapeutischen Dosen von Natriumiodid (I-131) beträgt 3.108 mSv bei Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivitätsmenge von 11.100 MBq (bei 0 %iger Aufnahme durch Schilddrüse).

Erkrankungen der Schilddrüse und Nebenschilddrüse

Als Spätfolge nach Radioiodtherapie einer Hyperthyreose kann es dosisabhängig zur Entwicklung einer Hypothyreose kommen. Bei der Behandlung von malignen Erkrankungen wird als Nebenwirkung oft über eine Hypothyreose berichtet, wobei die Behandlung maligner Erkrankungen mit Radioiod im Allgemeinen jedoch auf eine Thyreoidektomie folgt.

Die Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln durch Strahlenexposition des Natriumiodids (I-131) kann zu einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden innerhalb von 2 – 10 Tagen nach der Behandlung bzw. zu einer thyreotoxischen Krise führen. Gelegentlich kann nach anfänglicher Normalisierung eine Immunhyperthyreose auftreten (Latenzzeit 2 – 10 Monate). 1 bis 3 Tage nach Gabe von hohen Dosen von Radioiod kann es zu einer vorübergehenden Entzündung der Schilddrüse und der Schleimhaut der Luftröhre mit der Gefahr einer schweren Konstriktion der Luftröhre kommen, besonders bei bestehender Trachealstenose.

In seltenen Fällen wurde sogar nach der Behandlung eines funktionellen Schilddrüsenkarzinoms eine vorübergehende Hyperthyreose festgestellt.

Fälle eines vorübergehenden Hypoparathyreoidismus konnten beobachtet werden; diese Patienten sollen entsprechend überwacht und mit Hormonsubstitution behandelt werden.

Spätfolgen

Als Spätfolge nach Radioiod-Therapie einer Hyperthyreose kann es dosisabhängig zur Entwicklung einer Hypothyreose kommen. Diese Hypothyreose kann sich innerhalb von Wochen oder Jahren nach der Behandlung manifestieren, weshalb regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion und eine geeignete Hormon-Substitutionstherapie erforderlich sind. Die Hypothyreose tritt in der Regel erst 6 - 12 Wochen nach Gabe des Radioiods ein.

Augenerkrankungen

Nach Behandlung von Morbus Basedow oder Hyperthyreose kann sich eine bestehende endokrine Ophthalmopathie verschlechtern. Die Radioiod-Therapie des Morbus Basedow sollte unter begleitender Corticosteroid-Behandlung durchgeführt werden.

Lokale Auswirkungen der Bestrahlung

Nach Gaben von Natriumiodid (I-131) sind Stimmbandstörungen und -lähmung berichtet worden; in einigen Fällen konnte nicht entschieden werden, ob die Stimmbandstörung auf die Strahlung oder die chirurgische Behandlung zurückzuführen war. Bei hoher Aufnahme von Radioiod in das Gewebe kann es lokal zu Schmerzen, Unbehagen und Ödemen kommen. Zum Beispiel können bei Radioiod-Therapie der Restschilddrüse diffuse und heftige Weichteilschmerzen in der Kopf- und Halsregion auftreten.

Das Auftreten einer strahlenbedingten Pneumonie sowie von Lungenfibrosen ist bei Patienten mit disseminierten Lungenmetastasen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms beschrieben worden, insbesondere nach Hochdosistherapie, verursacht durch die Zerstörung von metastatischem Gewebe. Bei der Behandlung metastasierender Schilddrüsenkarzinome mit Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) ist die Möglichkeit eines Hirnödems und/oder die Verschlechterung eines bereits existierenden Hirnödems ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Hohe Radioaktivitätsspiegel können zu Magen-Darm-Störungen führen, gewöhnlich innerhalb der ersten Stunden oder Tage nach der Anwendung. Hinweise zur Prophylaxe solcher Magen-Darm-Störungen siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen der Speichel- und Tränendrüsen

Eine Entzündung der Speicheldrüsen (Sialadenitis) mit Schwellung und Schmerzen in den Speicheldrüsen kann auftreten, verbunden mit teilweisem Geschmacksverlust und Mundtrockenheit. Speicheldrüsenentzündungen klingen im Allgemeinen spontan bzw. unterstützt durch entzündungshemmende Therapie ab, aber vereinzelt sind dosisabhängige Fälle von bleibendem Geschmacksverlust und Mundtrockenheit beschrieben worden. Der Speichelmangel kann Infektionen zur Folge haben, z. B. Karies, und im weiteren Verlauf zu Zahnverlust führen. Hinweise zur Prophylaxe solcher speichelbedingten Erkrankungen siehe 4.4. Eine Funktionsstörung der Speichel- und/oder Tränendrüsen mit der Folge eines Sicca-Syndroms kann mit einer Verzögerung von einigen Monaten bis zwei Jahren nach einer Radioiodtherapie auftreten. Obwohl das Sicca-Syndrom in den meisten Fällen reversibel ist, kann bei einigen Patienten eine Persistenz der Symptome über mehrere Jahre beobachtet werden.

Knochenmarksdepression

Als Spätfolge einer Radioiodtherapie kann sich eine reversible Knochenmarkdepression mit isolierter Thrombozytopenie und Erythrozytopenie einstellen, die tödlich verlaufen kann. Eine Knochenmarkdepression ist am ehesten dann zu erwarten, wenn die applizierte Einzeldosis über 5.000 MBq beträgt oder bei wiederholter Gabe in Abständen kleiner als 6 Monate.

Sekundärkarzinome

Nach hohen Aktivitätsdosen, wie sie gewöhnlich beim Schilddrüsenkarzinom verabreicht werden, ist ein vermehrtes Auftreten von Leukämie beobachtet worden.

Ein vermehrtes Auftreten von soliden Tumoren die durch die Behandlung mit hohen Aktivitäten (oberhalb 7.4 GBq) induziert wurden, ist beschrieben worden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen werden die gleichen Nebenwirkungen erwartet wie bei Erwachsenen. Wegen der höheren Strahlenempfindlichkeit von kindlichem Gewebe (siehe Abschnitt 11) und der höheren Lebenserwartung können jedoch Unterschiede bei der Frequenz und dem Schweregrad der Nebenwirkungen auftreten.

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 unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Belgien

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL

Website: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511
VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85/87

e-mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273
Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Überdosierung

Dieses Produkt wird durch dazu berechtigtes Personal im klinischen Umfeld angewendet. Das Risiko einer Überdosierung besteht daher nur theoretisch. Bei einer Überdosierung besteht das Risiko einer unerwünscht hohen Strahlenexposition. Da das Arzneimittel über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine zu hohe Strahlenexposition durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung reduziert werden. Darüber hinaus wird eine Blockade der Schilddrüse empfohlen (z. B. mit Kaliumiodid oder Kaliumperchlorat) um die Strahlenexposition der Schilddrüse zu minimieren. Zur Reduktion der Natriumiodid (I-131)-Aufnahme können Emetika gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiopharmazeutikum zur Therapie, Iod (I-131)-Verbindung.
ATC-Code: V10XA01.

Die pharmakologisch aktive Substanz ist Iod (I-131) in Form von Natriumiodid, welches in der Schilddrüse angereichert wird. Der physikalische Zerfall findet in der Schilddrüse statt, wo Natriumiodid (I-131) eine lange Verweilzeit besitzt und führt so zu einer selektiven Bestrahlung des Organs. Die zu Therapie Zwecken verabreichten geringen Mengen Natriumiodid (I-131) lassen keine pharmakodynamischen Effekte erwarten.

Mehr als 90 % der Strahlenwirkung von Iod beruht auf der emittierten β -Strahlung, die eine mittlere Reichweite im Gewebe von 0,5 mm hat. Diese β -Strahlung vermindert dosisabhängig die Zellfunktion und die Zellteilung bis hin zum Zelltod. Die kurze Reichweite sowie die praktisch fehlende Aufnahme des Natriumiodids (I-131) außerhalb der Schilddrüse führen zu einer vernachlässigbaren Strahlenexposition außerhalb der Schilddrüse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Einnahme wird Natriumiodid (I-131) rasch im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert (90 % in 60 Minuten). Die Resorption wird durch die Magenleerung beeinflusst. Diese ist bei

Hyperthyreose erhöht und bei Hypothyreose erniedrigt. Studien zur Serumaktivität zeigten nach einem schnellen Anstieg über 10 bis 20 Minuten, dass nach etwa 40 Minuten ein Gleichgewicht erreicht wurde. Nach oraler Anwendung von Natriumiodid (I-131)-Lösung wird ein Gleichgewicht etwa zur gleichen Zeit erreicht.

Verteilung und Aufnahme in Organe

Die Pharmakokinetik entspricht der des nicht radioaktiv markierten Iodids. Nach Eintritt in die Blutbahn verteilt sich das Iod im extrathyreoidalen Kompartiment. Von hier aus wird es überwiegend in die Schilddrüse aufgenommen, die ca. 20 % des Iodids während eines Durchflusses extrahiert, oder renal ausgeschieden. Die Aufnahme des Iodids in die Schilddrüse erreicht ihr Maximum nach 24 – 48 Stunden, 50 % der maximalen Konzentration werden innerhalb von 5 Stunden erreicht. Die Aufnahme wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Patientenalter, Schilddrüsenvolumen, Nieren-Clearance, Plasmakonzentration von Iodid und anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Normalerweise beträgt die Iodid-Clearance der Schilddrüse 5 – 50 ml/min. Bei Iodmangel steigt die Clearance auf bis zu 100 ml/min an und im Falle einer Hyperthyreose kann sie auf bis zu 1.000 ml/min ansteigen. Bei Iodüberschuss kann die Clearance auf 2 – 5 ml/min zurückgehen. Iodid sammelt sich ebenso in den Nieren an.

Kleinere Mengen von Natriumiodid (I-131) werden von den Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut aufgenommen und sind ebenfalls in der Muttermilch, der Plazenta und dem Plexus chorioideus nachweisbar.

Biotransformation

Das durch die Schilddrüse aufgenommene Iodid folgt dem bekannten Metabolismus der Schilddrüsenhormone, wo es in organische Verbindungen eingeschlossen wird, aus denen die Schilddrüsenhormone synthetisiert werden.

Elimination

37 – 75 % des Iods werden über den Urin ausgeschieden, 10 % mit den Faeces; die Ausscheidung über den Schweiß ist fast vernachlässigbar.

Die Ausscheidung über den Urin ist durch die renale Clearance bestimmt, die einen Anteil von bis zu annähernd 3 % der Nierenpassage ausmacht und von Mensch zu Mensch relativ konstant ist. Die Clearance ist bei Hypothyreose und bei einer Nierenfunktionsstörung erniedrigt und bei einer Hyperthyreose erhöht. Bei euthyreoten Patienten mit normaler Nierenfunktion werden 50 – 75 % der verabreichten Aktivität innerhalb von 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit

Die effektive Halbwertszeit von Radioiod im Plasma liegt bei etwa 12 Stunden im Blutplasma und etwa 6 Tagen in der Schilddrüse. Daher haben nach Verabreichung von Natriumiodid (I-131) etwa 40 % der Aktivität eine tatsächliche Halbwertszeit von 6 Stunden, während die übrigen 60 % eine Halbwertszeit von 8 Tagen haben.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung kann die Clearance von Radioiodid verringert sein, was zu einer erhöhten Strahlenexposition durch das verabreichte Natriumiodid (I-131) führt. So zeigte etwa eine Studie, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) benötigen, die Clearance von Radioiodid 5-mal niedriger ist als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der kleinen Mengen an verabreichter Substanz im Vergleich zur normalen Aufnahme von Jod durch die Nahrung (40–500 µg/Tag) ist keine akute Toxizität zu erwarten oder wahrzunehmen. Zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung von Natriumiodid sind keine Daten verfügbar. Ebenso fehlen Daten zur Reproduktionstoxizität sowie zum teratogenen und mutagenen Potenzial der Substanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Dinatriumphosphat-Dihydrat
Natriumthiosulfat
Natriumhydrogencarbonat
Natriumhydroxid
Sucrose
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Kapselhülle

Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nichtzutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Sodium Iodide (I-131) Capsule T Curium, 37–7400 MBq verfällt 2 – 6 Wochen nach Aktivitätsreferenzzeitpunkt und -datum. Aktivitätsreferenzdatum und -zeitpunkt sowie die Verfallszeitpunkte sind auf dem Etikett der Außenverpackung angegeben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um eine Strahlenexposition zu vermeiden. Die Lagerung von Radiopharmaka muss gemäß den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Kapsel in einem Einzeldosisbehältnis aus PETP.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radiopharmaka 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 den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde. Radiopharmaka müssen vom Anwender unter Beachtung der Anforderungen des Strahlenschutzes und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels vorzunehmen sind

Die Verabreichung von Natriumiodid (I-131) zu therapeutischen Zwecken führt bei den meisten Patienten möglicherweise zu einer relativ hohen Strahlendosis und kann aufgrund der äußeren Strahlenexposition oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. ein signifikantes Risiko für die Umwelt und andere Personen darstellen. Dies kann von Bedeutung für nahe Familienangehörige der behandelten Patienten oder der Öffentlichkeit in Abhängigkeit von der

verabreichten Aktivität sein. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um Kontaminationen durch die von den Patienten ausgeschiedene Aktivität zu vermeiden.

Die Anwendungsverfahren müssen auf eine Art und Weise durchgeführt werden, die das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der verabreichenden Personen minimiert. Die Verwendung eines angemessenen Strahlenschutzes ist obligatorisch.

Bei der Öffnung der Behälter kann freie Radioaktivität gemessen werden. Diese Aktivität ist auf 1,17 % Xenon (^{131m}Xe) zurückzuführen, dass beim Zerfall von Iod (I-131) entsteht. Obwohl sie messbar ist, stellt diese Aktivität für Mitarbeiter keine relevante Gefahr dar. Die effektive Dosis bei Inhalation des Xenons (^{131m}Xe) beträgt 0,1% der Dosisleistung in einem Abstand von 1 m von der mit Blei abgeschirmten Kapsel.

Vorsichtsmaßnahmen und Daten zur Aktivität

1,3 % des Iodids (I-131) zerfallen zu Xenon (^{131m}Xe) (Halbwertszeit: 12 Tage), weshalb eine geringe Menge an Xenon (^{131m}Xe)-Aktivität infolge von Diffusion in der Verpackung vorhanden sein kann. Daher wird empfohlen, den Transportbehälter in einem belüfteten Raum zu öffnen und nach Entnahme der Kapsel das Verpackungsmaterial, bevor es entsorgt wird, dort über Nacht stehen zu lassen, um die Freisetzung von absorbiertem Xenon (^{131m}Xe) zu ermöglichen.

Außerdem können geringe Aktivitätsmengen aufgrund von flüchtigem Iodid (I-131) aus der Kapsel austreten.

Die Aktivität einer Kapsel um 12:00 GMT ab dem Kalibrierungsdatum kann aus Tabelle 1 berechnet werden.

Tabelle 1

Tag	Koeffizient	Tag	Koeffizient
-6	1,677	5	0,650
-5	1,539	6	0,596
-4	1,412	7	0,547
-3	1,295	8	0,502
-2	1,188	9	0,460
-1	1,090	10	0,422
0	1,000	11	0,387
1	0,917	12	0,355
2	0,842	13	0,326
3	0,772	14	0,299
4	0,708		

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE370151

Abgabe: Verschreibungspflichtig.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06/2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02/2017

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

Datum der Genehmigung: 11/2021

11. DOSIMETRIE

Die nachfolgend aufgeführten Daten stammen aus der ICRP (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals)-Veröffentlichung Nr. 128. Beschrieben wird das biokinetische Modell als Kompartiment-Modell einschließlich anorganischen Iodids sowie organisch gebundenen Iods, das nach Ausscheidung aus der Schilddrüse in das Körpergewebe übergeht. Das ICRP-Modell bezieht sich auf die orale Anwendung. Als Teil der Risiko-Nutzen-Abschätzung wird empfohlen, die effektive Dosis und wahrscheinlichen Herddosen für das/die individuelle(n) Zielorgan(e) zu berechnen. Die Aktivität kann dann entsprechend der Schilddrüsenmasse, der biologischen Halbwertszeit und des „Recycling“-Faktors angepasst werden, der den physiologischen Zustand des Patienten (einschließlich Joddepletion) und die zugrunde liegende Pathologie berücksichtigt.

Die folgenden Herddosen werden angestrebt

unifokale Autonomie:	300 - 400 Gy
multifokale und disseminierte Autonomie:	150 - 200 Gy
Morbus Basedow:	200 Gy

Hauptsächlich ist die Schilddrüse von der Strahlung betroffen. Die Strahlenbelastung der anderen Organe ist im Allgemeinen im Bereich einiger Tausendstel von der Schilddrüse. Sie ist abhängig von der Versorgung mit Iod über die Nahrung: Die Aufnahme von radioaktivem Iod ist in Iodmangelgebieten bis zu 90 % gesteigert und fällt auf bis zu 5 % in iodreichen Bereich ab. Weiterhin ist sie abhängig von der Schilddrüsenfunktion (Euthyreose, Hyperthyreose oder Hypothyreose) und ob Iod speicherndes Gewebe im Körper vorhanden ist (z. B. nach Thyreoidektomie, vorhandenen Iod speichernden Metastasen oder bei Schilddrüsenblockade). Daher ist die Strahlenbelastung aller anderen Organe entsprechend höher oder niedriger, abhängig vom Grad der Iodspeicherung in der Schilddrüse.

Blockierte Schilddrüse, Aufnahme 0 %, orale Anwendung

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,044	0,054	0,086	0,14	0,25
Knochenoberfläche	0,030	0,037	0,059	0,092	0,18
Gehirn	0,021	0,026	0,043	0,071	0,14
Brust	0,020	0,025	0,042	0,069	0,13
Gallenblasenwand	0,037	0,048	0,085	0,13	0,21

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Gastrointestinal-Trakt					
Magenwand	0,87	1,1	1,6	2,8	5,9
Dünndarmwand	0,035	0,044	0,070	0,11	0,19
Dickdarmwand	0,14	0,18	0,30	0,50	0,92
(Oberer Dickdarm	0,12	0,15	0,25	0,42	0,75)
(Unterer Dickdarm	0,17	0,22	0,37	0,61	1,2)
Herzwand	0,062	0,080	0,13	0,20	0,37
Nieren	0,27	0,32	0,46	0,69	1,2
Leber	0,05	0,065	0,1	0,16	0,3
Lunge	0,053	0,068	0,11	0,18	0,36
Muskeln	0,026	0,032	0,051	0,08	0,15
Oesophagus	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Ovarien	0,038	0,049	0,076	0,11	0,2
Pankreas	0,06	0,073	0,11	0,16	0,28
Rotes Knochenmark	0,031	0,038	0,061	0,095	0,18
Speicheldrüsen	0,27	0,33	0,44	0,59	0,86
Haut	0,019	0,023	0,038	0,062	0,12
Milz	0,064	0,077	0,12	0,19	0,34
Hoden	0,025	0,033	0,055	0,084	0,15
Thymus	0,024	0,03	0,049	0,079	0,15
Schilddrüse	2,2	3,6	5,6	13	25
Harnblasenwand	0,54	0,70	1,1	1,4	1,8
Gebärmutter	0,045	0,056	0,090	0,13	0,21
Sonstige Gewebe	0,029	0,037	0,06	0,1	0,18
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,28	0,40	0,61	1,2	2,3

Schilddrüsen bei geringer Aufnahme, orale Anwendung

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,051	0,067	0,12	0,2	0,44
Knochenoberfläche	0,089	0,1	0,14	0,22	0,4
Gehirn	0,093	0,1	0,13	0,18	0,3
Brust	0,038	0,05	0,1	0,17	0,32
Gallenblasenwand	0,043	0,057	0,1	0,18	0,36
Gastrointestinal-Trakt					
Magenwand	0,77	1,0	1,5	2,5	5,3
Dünndarmwand	0,033	0,043	0,073	0,11	0,22
Dickdarmwand	0,14	0,18	0,32	0,58	1,3
(Oberer Dickdarm	0,12	0,15	0,27	0,49	1,0)
(Unterer Dickdarm	0,17	0,22	0,39	0,71	1,6)
Herzwand	0,089	0,12	0,21	0,36	0,77
Nieren	0,27	0,34	0,5	0,84	1,8

Leber	0,093	0,14	0,24	0,46	1,2
Lunge	0,1	0,13	0,22	0,38	0,79
Muskeln	0,084	0,11	0,17	0,27	0,48
Oesophagus	0,1	0,15	0,3	0,58	1,1
Ovarien	0,037	0,049	0,08	0,13	0,28
Pankreas	0,064	0,08	0,13	0,21	0,41
Rotes Knochenmark	0,072	0,086	0,12	0,19	0,37
Speicheldrüsen	0,22	0,27	0,36	0,49	0,72
Haut	0,043	0,053	0,08	0,12	0,25
Milz	0,069	0,089	0,15	0,26	0,55
Hoden	0,024	0,032	0,056	0,095	0,2
Thymus	0,1	0,15	0,3	0,59	1,1
Schilddrüse	280	450	670	1400	2300
Harnblasenwand	0,45	0,58	0,89	1,2	1,6
Gebärmutter	0,042	0,054	0,09	0,15	0,28
Sonstige Gewebe	0,084	0,11	0,17	0,25	0,44
Effektive Dosis (mSv/MBq)	14	23	34	71	110

Schilddrüsen bei mittlerer Aufnahme, orale Anwendung

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,055	0,074	0,13	0,24	0,55
Knochenoberfläche	0,12	0,14	0,19	0,3	0,52
Gehirn	0,13	0,14	0,18	0,24	0,39
Brust	0,048	0,063	0,13	0,23	0,43
Gallenblasenwand	0,046	0,063	0,12	0,21	0,45
Gastrointestinal-Trakt					
Magenwand	0,71	0,95	1,4	2,4	5
Dünndarmwand	0,032	0,043	0,075	0,11	0,24
Dickdarmwand	0,14	0,18	0,34	0,63	1,4
(Oberer Dickdarm	0,12	0,15	0,28	0,53	1,2)
(Unterer Dickdarm	0,17	0,22	0,4	0,76	1,8)
Herzwand	0,1	0,14	0,25	0,45	1
Nieren	0,27	0,34	0,53	0,93	2,1
Leber	0,12	0,18	0,31	0,62	1,7
Lunge	0,13	0,16	0,28	0,5	1
Muskeln	0,12	0,15	0,24	0,38	0,66
Oesophagus	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Ovarien	0,036	0,049	0,082	0,15	0,33
Pankreas	0,066	0,084	0,14	0,24	0,49
Rotes Knochenmark	0,095	0,11	0,15	0,24	0,48
Speicheldrüsen	0,19	0,24	0,32	0,43	0,64
Haut	0,057	0,07	0,1	0,16	0,33
Milz	0,072	0,096	0,16	0,29	0,68

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Hoden	0,023	0,032	0,056	0,10	0,23
Thymus	0,14	0,22	0,45	0,87	1,7
Schilddrüse	430	690	1000	2200	3600
Harnblasenwand	0,39	0,51	0,79	1,1	1,5
Gebärmutter	0,04	0,053	0,089	0,15	0,32
Sonstige Gewebe	0,11	0,15	0,23	0,33	0,58
Effektive Dosis (mSv/MBq)	22	35	53	110	180

Schilddrüse bei hoher Aufnahme, orale Anwendung

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Einheit an Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,059	0,082	0,15	0,28	0,66
Knochenoberfläche	0,16	0,18	0,24	0,37	0,65
Gehirn	0,17	0,18	0,23	0,30	0,49
Brust	0,058	0,077	0,17	0,28	0,54
Gallenblasenwand	0,049	0,068	0,13	0,24	0,54
Gastrointestinal-Trakt					
Magenwand	0,66	0,88	1,3	2,2	4,7
Dünndarmwand	0,032	0,043	0,077	0,12	0,26
Dickdarmwand	0,14	0,19	0,35	0,68	1,6
(Oberer Dickdarm	0,12	0,16	0,30	0,58	1,4)
(Unterer Dickdarm	0,16	0,22	0,42	0,81	2,0)
Herzwand	0,12	0,16	0,3	0,55	1,2
Nieren	0,27	0,35	0,55	1,0	2,4
Leber	0,14	0,22	0,39	0,79	2,2
Lunge	0,15	0,2	0,35	0,61	1,3
Muskeln	0,15	0,19	0,31	0,49	0,86
Oesophagus	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Ovarien	0,035	0,049	0,084	0,16	0,37
Pankreas	0,068	0,088	0,15	0,27	0,57
Rotes Knochenmark	0,12	0,14	0,19	0,29	0,59
Speicheldrüsen	0,16	0,2	0,27	0,37	0,55
Haut	0,071	0,087	0,13	0,19	0,41
Milz	0,075	0,1	0,18	0,33	0,8
Hoden	0,022	0,031	0,057	0,11	0,27
Thymus	0,19	0,28	0,59	1,2	2,3
Schilddrüse	580	940	1400	3000	4900
Harnblasenwand	0,34	0,44	0,68	0,95	1,3
Gebärmutter	0,038	0,051	0,089	0,16	0,36
Sonstige Gewebe	0,15	0,19	0,29	0,42	0,74
Effektive Dosis (mSv/MBq)	29	47	71	150	250

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Die Kapseln sind gebrauchsfertig. Vor Verabreichung muss die Aktivität bestimmt werden.

Anwendungsprotokoll

- 1 Die Blechdose aus der Verpackung entnehmen; anschließend das Bleibehältnis herausnehmen.
- 2 Den Deckel vorsichtig im Uhrzeigersinn drehen, bis ein leichter Widerstand spürbar ist. Dann den Deckel vom Bleibehältnis abheben, wobei das innere Plastikbehältnis in der Bleiabschirmung verbleibt.
- 3 Zur Bestimmung der Aktivität muss das Plastikbehältnis mit der Kapsel in das Messgerät eingebracht werden.
- 4 Das Plastikbehältnis muss wieder in das Bleibehältnis gestellt und der Deckel auf das Bleibehältnis aufgesetzt werden, ohne es zu verschließen.
- 5 Der Patient muss aufgefordert werden, den Deckel des Blei- sowie des Plastikbehältnisses durch dreimaliges Drehen entgegen dem Uhrzeigersinn aufzuschrauben.
- 6 Der Patient muss den Deckel dann entfernen, das Bleibehältnis anheben und die Kapsel schlucken.

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