

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MIBG (^{123}I) 74 MBq/mL oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 74 MBq jobenguaan (^{123}I) op activiteitsreferentiedatum en -tijdstip en 0,5 mg jobenguaansulfaat. Jood-123 (^{123}I) vervalt tot stabiel telluur-123 met een halfwaardetijd van 13,2 uur onder emissie van zuivere gammastraling met als belangrijkste energieën 159 keV (83,6%) en röntgenstraling van 27 keV.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie). Heldere, kleurloze tot licht gele oplossing. De pH van het product is 4,0 tot 5,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

- Detectie van neuro-endocriene tumoren zoals feochromocytomen, paragangliomen, chemodectomen en ganglioneuromen.
- Detectie, stagering en het volgen van de therapeutische behandeling van neuroblastomen.
- Beoordeling van de opname van jobenguaan (^{123}I) voor het plannen van een therapeutische behandeling.
- Functie-onderzoek van het bijniermerg (hyperplasie) en het myocard (sympathische innervatie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosISRANGE ligt tussen de 110- 400 MBq voor een patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg).

Ouderen

Voor de bejaarde patiënt is geen speciaal doseringsschema vereist.

Nierfunctiestoornis

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatri sche patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen en moet gebaseerd zijn op klinische behoeften en de afweging van risico's en voordelen bij deze patiëntengroep. De aan kinderen en adolescenten toe te dienen hoeveelheden activiteit kunnen worden berekend volgens de aanbevelingen van de pediatri sche doseringskaart (2016) van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) door volgende formule te gebruiken:

$A[\text{MBq}]$ toegediend = basishoeveelheid activiteit \times vermenigvuldigingsfactor (met een basishoeveelheid van 28,0).

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

Bij zeer jonge kinderen (tot één jaar) is voor beeldvorming van voldoende kwaliteit minimaal een dosis van 37 MBq nodig.

De veiligheid en werkzaamheid van MIBG (^{123}I) bij pediatrische patiënten <1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Multidosisinjectieflacon.

MIBG (^{123}I) wordt toegediend via langzame (ten minste 5 minuten) intraveneuze injectie of via infusie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien gewenst, kan het toe te dienen volume door verdunning worden verhoogd.

De lage pH van de oplossing kan pijn op de injectieplaats veroorzaken (zie rubriek 4.8). Na toediening van MIBG (^{123}I) wordt spoelen met zoutoplossing aanbevolen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Zie rubriek 4.4 voor de voorbereiding van de patiënt.

Verkrijgen van beelden

- *Beeldvorming van neuro-endocriene tumoren:* anterieure en posterieure scintigrafiebeelden van het hele lichaam en/of relevante "spot-" en/of SPECT-beelden kunnen 24 uur na de toediening van MIBG (^{123}I) worden uitgevoerd. Deze scans worden eventueel na 48 uur herhaald.
- *Myocardiale beeldvorming:* anterieure planaire beeldvorming van de borstkas 15 min (vroeg opname) en 4 uur (late opname) na toediening van MIBG (^{123}I), eventueel gevolgd door een enkelvoudige fotonenemissie computertomografie (SPECT).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van optreden van overgevoeligheid en anafylactische reacties

Indien overgevoeligheid of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden en moet er - indien nodig - overgegaan worden naar een intraveneuze behandeling. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur zoals endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn.

Individuele baten/risico bepaling

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling vanuit een oogpunt van waarschijnlijk klinisch voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegediende radioactiviteit moet zodanig zijn dat de

stralingsdosis als gevolg daarvan zo laag mogelijk wordt gehouden, rekening houdend met het beoogde diagnostische resultaat.

Patiënten met een stoornis van het sympathisch zenuwstelsel

Bij patiënten die lijden aan klinische aandoeningen die de werking van het zenuwstelsel of het sympathische systeem beïnvloeden, zoals Parkinson-syndromen, kan een afname van de opname van MIBG (^{123}I) door het hart worden waargenomen, ongeacht de hartpathologie.

Nierinsufficiëntie

Een zorgvuldige afweging van de baten-risicoverhouding bij deze patiënten is vereist, aangezien een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Ernstige nierinsufficiëntie kan verminderde beeldvormingsresultaten veroorzaken, aangezien jobenguaan (^{123}I) voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij pediatrie patiënten, zie rubriek 4.2. De indicatie moet zorgvuldig worden afgewogen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Voorbereiden van de patiënt

- Geneesmiddelen waarvan bekend is of waarvan wordt verwacht dat ze de opname van MIBG (^{123}I) verminderen, moeten vóór de behandeling worden gestopt (meestal 4 biologische halfwaardetijden) (zie rubriek 4.5).
- Om de stralingsdosis naar de schildklier te minimaliseren, moet de opname van vrij jodide door de schildklier worden voorkomen door middel van oraal toegediend stabiel jodium:
 - Bij volwassenen moet de schildklierblokkade ongeveer 1 uur vóór injectie met MIBG (^{123}I) worden uitgevoerd door een enkele toediening van kaliumjodide (130 mg) of kaliumjodaat (170 mg) (zie tabel 1 hieronder).
 - Bij adolescenten, kinderen en zuigelingen dient een schildklierblokkade te worden uitgevoerd door toediening van kaliumjodide of kaliumjodaat, ongeveer 1 uur vóór injectie met MIBG (^{123}I), 's avonds op de dag van injectie en de volgende dag (in totaal 3 innames binnen 2 dagen). Aanbevolen doses voor schildklierblokkade moeten worden gebaseerd op de leeftijdsgroep van de patiënt (zie tabel 1 hieronder).

Tabel 1: aanbevolen dosis per toediening, voor blokkeren van de schildklier, bij jonge kinderen, kinderen, adolescenten en volwassenen

leeftijdsgroep van de patiënt	kaliumjodide (mg)	kaliumjodaat (mg)
jonge kinderen (1 maand-3 jaar)*	32	42
kinderen (3–12 jaar)*	65	85
adolescenten (>12 jaar)*	130	170
volwassenen **	130	170

* 3 toedieningen nodig in 2 dagen

** slechts 1 toediening nodig

- Kaliumperchloraat of natriumperchloraat kan worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van incompatibiliteit met jodium.
- Bij kinderen en zuigelingen kan sedatie nodig zijn om het SPECT-onderzoek uit te kunnen voeren.
- Een goede hydratatie van de patiënt is noodzakelijk vóór het begin van het onderzoek en de patiënt moet worden aangespoord om zo vaak mogelijk urine te lozen tijdens de eerste uren na het onderzoek om de straling te reduceren.

Specifieke waarschuwingen

De opname van jobenguaan (^{123}I) in de chromaffine granula zou in theorie een snelle noradrenalinesecretie kunnen veroorzaken die een hypertensieve crisis kan veroorzaken. Dit vereist een constante monitoring van de patiënt tijdens de toediening. MIBG (^{123}I) moet langzaam worden toegediend (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Paraveneuze injectie moet worden vermeden vanwege het risico op lokale weefselnecrose (zie rubriek 4.8). De injectie moet strikt intraveneus zijn om lokale afzetting en straling van MIBG (^{123}I) te voorkomen. In het geval van een paraveneuze injectie, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt en moet de injectieplaats worden opgewarmd en in een verhoogde positie worden gelegd. Wanneer stralingsnecrose optreedt, kan chirurgische ingreep noodzakelijk zijn.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, wat wil zeggen dat het product in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving zijn beschreven in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van onderstaande geneesmiddelen is bekend of kan worden verwacht dat ze de opname van jobenguaan in tumoren van de neuraallijst verlengen of verminderen.

- van nifedipine (een calciuminstroomblokker) is vermeld dat het de retentie van jobenguaan verlengt.
- een verminderde opname werd gezien bij behandeling met reserpine, labetalol, calciuminstroomblokkers (bijv. diltiazem, nifedipine, verapamil), tricyclische antidepressiva (amitriptyline, imipramine en hun derivaten), sympathicomimetica (voorkomend in neusdecongestiva, zoals fenylefrine, efedrine en fenylpropanolamine), cocaïne, fenothiazine.

De toediening van deze middelen moet voor toediening van jobenguaan (^{123}I) worden gestaakt (in de regel gedurende vier biologische halveringstijden met het oog op volledige eliminatie van de stof).

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

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, enz) moeten alternatieve technieken (als die er zijn) waarvoor geen ioniserende straling nodig is, in overweging worden genomen.

Zwangerschap

Indien bij zwangere vrouwen radionuclide procedures worden uitgevoerd, dan heeft dit ook een stralingsdosis voor de foetus tot gevolg. Daarom mogen tijdens de zwangerschap uitsluitend essentiële onderzoeken worden verricht, waarbij het mogelijke voordeel veruit opweegt tegen het risico dat optreedt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, moet overwogen worden of de toediening van het radionuclide redelijkerwijs kan worden uitgesteld totdat de moeder met de borstvoeding is gestopt en of men wel het beste radiofarmaceutisch middel heeft gekozen, met het oog op de uitscheiding van activiteit in de moedermelk. Jobenguaan (^{123}I) wordt gedeeltelijk uitgescheiden in menselijke moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen worden onderbroken en moet de afgekolfde moedermelk van deze periode worden weggegooid.

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

MIBG (¹²³I) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel bevat de bijwerkingen gesorteerd op systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. De frequenties van de bijwerkingen zijn 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 $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Bijwerking*</i>	<i>Frequentie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactoïde reacties	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Paresthesie	niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie Palpitaties	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	niet bekend
Bloedvataandoeningen	Voorbijgaande hypertensie Rood aanlopen	niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale krampen, abdominale pijn Misselijkheid Braken	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Huiduitslag Erytheem	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Plaatselijk oedeem Reactie op de injectieplaats Gevoel van warmte Koude rillingen	niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Necrose veroorzaakt door straling na paraveneuze toediening van het geneesmiddel	niet bekend

* Bijwerkingen gemeld via spontane rapportering

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Catecholaminecrisis

Als het geneesmiddel te snel wordt toegediend, kunnen hartkloppingen, tachycardie, dyspneu, het warm hebben, voorbijgaande hypertensie, buikkrampen en pijn al optreden tijdens of onmiddellijk na toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Binnen een uur verdwijnen deze symptomen.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid is opgetreden bijvoorbeeld blozen, huiduitslag, erytheem, urticaria, misselijkheid, koude Rillingen en andere symptomen van anafylactische reacties (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats als gevolg van paraveneuze toediening

Lokale paraveneuze toedieningen zijn gemeld en kunnen lokale weefselreacties veroorzaken, zoals pijn op de injectieplaats, gelokaliseerd oedeem en stralingsnecrose (zie rubriek 4.4).

Algemeen advies

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de inductie van kanker en een potentieel voor de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 5,2 mSv is wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq wordt toegediend, zullen deze bijwerkingen naar verwachting met een lage waarschijnlijkheid optreden.

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 het 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 worden gebruikt door bevoegd personeel in een ziekenhuisomgeving. Het risico op overdosering is daarom theoretisch. In geval van toediening van een overdosis straling met MIBG (^{123}I), moet de geabsorbeerde dosis in de patiënt zo laag mogelijk worden gehouden, waar mogelijk door verhoging van de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam middels geforceerde diurese en frequente mictie. Het effect van een overdosis van MIBG (^{123}I) is het gevolg van het vrijkomen van adrenaline. Dit effect is van korte duur en vereist ondersteunende maatregelen gericht op het verlagen van de bloeddruk: direct een injectie met een snel werkende alfa-adrenerge blokker (fentolamine) gevolgd door een bètablokker (propranolol). Gezien de renale uitscheidingsweg is handhaving van de grootst mogelijke urinestroom noodzakelijk om de stralingsinvloed te beperken. MIBG (^{123}I) is niet dialyseerbaar. Het kan nuttig zijn om een schatting te maken van de effectieve dosis die is toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: diagnostisch radiofarmacon voor het detecteren van tumoren, ATC-code: V09IX01.

Werkingsmechanisme

Jobenguaan (^{123}I) is een radiogejodeerd arylalkylguanidine. De chemische structuur bevat de guanidinegroep van guanethidine gekoppeld aan een benzylgroep, waarin een jodiumatoom gesubstitueerd is. Evenals guanethidine zijn de arylalkylguanidines adrenerge neuron-blokkerende middelen. Gezien de functionele overeenkomst tussen adrenerge neuronen en de chromaffine cellen van het bijniermerg is jobenguaan (^{123}I) in staat zich bij voorkeur in het merg van de bijnieren te nestelen. Daarnaast vindt lokalisatie in het myocard plaats. Van de verschillende aralkylguanidines heeft jobenguaan (^{123}I) de voorkeur wegens zijn minimale opname in de lever en zijn optimale stabiliteit *in vivo*, met als gevolg de laagst haalbare opname van het vrijgekomen jodide in de schildklier.

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die worden gebruikt voor diagnostisch onderzoek, lijkt jobenguaan (^{123}I) geen enkele farmacodynamische activiteit te hebben. Jobenguaan (^{123}I) kan echter de afgifte van noradrenaline uit de chromaffine granula verhogen en een voorbijgaande episode van hypertensie veroorzaken (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen**Verdeling en orgaanopname**

Het distributiepatroon van jobenguaan (^{123}I) vertoont een snelle eerste opname in de lever (33% van de toegediende dosis) en veel minder in de longen (3%), het myocard (0,8%), de milt (0,6%) en de speekselklieren (0,4%). Opname in normale bijniere (bijniermerg) kan tot visualisatie met jobenguaan (^{123}I) leiden. Hyperplastische bijniere vertonen een sterke opname. Transport van jobenguaan (^{123}I) in de celmembranen van cellen afkomstig van de neuraallijst is een actief proces wanneer de concentratie van het middel laag is (zoals in diagnostische doseringen). Het opnamemechanisme kan worden geremd door opnameblokkers, zoals cocaïne of desmethyylimipramine. Na opname vervoert een actief mechanisme ten minste een deel van het intracellulaire jobenguaan (^{123}I) naar de opslag granules in de cellen.

Eliminatie

Jobenguaan (^{123}I) wordt grotendeels onveranderd door de nieren uitgescheiden. 70-90% van de toegediende doses wordt binnen vier dagen in de urine teruggevonden. De volgende metabole afbraakproducten werden in de urine teruggevonden: radioactief jodide, radiogejodeerd metajodohippuurzuur, radiogejodeerd hydroxyjodobenzylguanidine en radiogejodeerd metajodobenzoëzuur. Deze stoffen zijn voor ongeveer 5-15% van de toegediende dosis verantwoordelijk.

Halfwaardetijd

De effectieve halfwaardetijd is 11,4 uur.

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetiek bij patiënten met nierfunctiestoornissen is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor honden vormt 20 mg/kg een letale dosis. Lagere doseringen (14 mg/kg) veroorzaken voorbijgaande klinische tekenen van toxiciteit. Herhaalde intraveneuze toediening van 20 tot 40 mg/kg aan ratten veroorzaakt verschijnselen van ernstige klinisch toxiciteit. Herhaalde intraveneuze toedieningen aan ratten van 5 tot 20 mg/kg veroorzaken effecten waaronder ademnood, maar de effecten op lange termijn omvatten slechts een geringe gewichtstoename van lever en hart. Herhaalde toediening aan honden van 2,5 tot 10 mg/kg had wel klinisch manifeste gevolgen, waaronder verhoogde bloeddruk en afwijkingen van de hartfrequentie en van de voortplanting van de hartslag, maar alle symptomen waren van voorbijgaande aard.

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor regelmatig of continu gebruik.

In de gebruikte proefopstellingen kon geen mutageen effect worden aangetoond.

Onderzoeken op lange termijn naar de carcinogeniteit werden niet uitgevoerd.

Tot heden zijn er geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

MIBG (^{123}I) oplossing voor injectie vervalt 20 uur na het activiteitsreferentiedatum en -tijdstip (ART). De activiteitsreferentiedatum en -tijdstip en de vervaldatum staan vermeld op het etiket van de afschermdende verpakking.

Na eerste onttrekking van een dosis aan de injectieflacon: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) in de originele verpakking en binnen 8 gebruiken, zonder de uiterste houdbaarheidstijd te overschrijden.

De chemische en fysische stabiliteit na eerste onttrekking is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C - 8°C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen en onttrekken het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities na eerste onttrekking van een dosis aan de injectieflacon, zie rubriek 6.3.

Opslag van radiofarmaca moet in overeenstemming zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml glazen injectieflacon (Type 1) afgesloten met een broombutylrubber stop en gefelst met een aluminium felskap. De glazen injectieflacon wordt geleverd in een loden afscherming.

Deze MIBG (¹²³I) oplossing voor injectie wordt geleverd in de volgende activiteitshoeveelheden op activiteitsreferentiedatum en -tijdstip:

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

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in aangewezen klinische instellingen. Hun ontvangst, opslag, gebruik, overdracht en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of passende vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaca moeten worden bereid op een manier die voldoet aan zowel de stralingsveiligheid als de farmaceutische kwaliteitseisen. Er dienen passende aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens de bereiding van het product de integriteit van deze injectieflacon wordt aangetast, mag deze niet worden gebruikt.

Toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op besmetting van het geneesmiddel en bestraling van de gebruikers tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken of andere lichaamsvloeistoffen. Er moeten derhalve voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte product 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

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

BE400881

Afleveringswijze: op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/10/2011

Datum van verlenging van de vergunning: 29/06/2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023

11. DOSIMETRIE

Onderstaande tabel vermeldt de dosimetrie zoals berekend volgens publicatie 80 van de ICRP (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press 1998). Totale lichaamsretentie wordt beschreven door halfwaardetijden van 3 uur (0,36) en 1,4 dagen (0,63), met een kleine fractie (0,01) die in de lever wordt vastgehouden. Blokkering van de schildklier wordt verondersteld. De totale verblijftijd van het lichaam is 9,97 uur. De onderstaande gegevens zijn geldig bij normaal farmacokinetisch gedrag. Wanneer de nierfunctie is aangetast als gevolg van een ziekte of als gevolg van eerdere therapie, kunnen het effectieve dosisequivalent en de stralingsdosis die aan organen wordt afgegeven, worden verhoogd.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blaas	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Botoppervlak	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Hersenen	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Borsten	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Galblaas	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
Maagdarmkanaal					
Maag	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Dunne darm	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Dikke darm	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(bovenste deel	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058)
(onderste deel	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043)
Hart	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Nieren	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Lever	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Longen	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Spieren	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Slokdam	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovariën	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Alveesklier	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074

Rood beenmerg	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Huid	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Milt	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testikels	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Schildklier	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Uterus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Overige organen	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

De effectieve dosis die resulteert uit de toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq voor een volwassene die 70 kg weegt, is ongeveer 5,2 mSv. Voor een toegediende activiteit van 400 MBq is de typische stralingsdosis voor de bijniere (het doelorgaan) 6,8 mGy en de typische stralingsdoses voor de kritieke organen (lever en blaas) respectievelijk 26,8 mGy en 19,2 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Dit is een geneesmiddel klaar voor gebruik. Het product kan verdund worden met water voor injectie of met een oplossing van 5% glucose in water indien vergroting van het volume gewenst is voor een beter verloop van de toediening.

Het onttrekken van een dosis moet onder aseptische omstandigheden gebeuren. De injectieflacons mogen nooit worden geopend. Na het desinfecteren van de stop moet de oplossing via de stop worden opgetrokken met behulp van een injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte beschermende afscherming en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een geautoriseerd geautomatiseerd toedieningssysteem. Als de integriteit van de injectieflacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIBG (^{123}I) 74 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 74 MBq d'iobenguane (^{123}I) à la date et heure de calibration et 0,5 mg de sulfate d'iobenguane.

L'iode-123 (^{123}I) décroît en tellure (^{123}Te), avec une période de 13,2 heures, en émettant des rayonnements gamma pur d'énergie principale de 159 keV (83,6 %), et des rayonnements X d'énergie de 27 keV.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore à légèrement jaune. Le pH de ce produit est de 4,0 à 5,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- Scintigraphie des tumeurs neuroendocriniennes, telles que les phéochromocytomes, les paragangliomes, les chémodectomes et neurogangliomes.
- Détection, classification et suivi après traitement des neuroblastomes.
- Evaluation de la captation de l'iobenguane (^{123}I) lorsqu'une utilisation thérapeutique est envisagée.
- Examen fonctionnel de la médullosurrénale (hyperplasie) et du myocarde (innervation sympathique).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie recommandée est de 110 à 400 MBq pour un patient de poids moyen (70 kg).

Personnes âgées

Chez le patient âgé, aucun schéma posologique particulier n'est requis.

Insuffisance rénale

Le niveau d'activité administré doit être déterminé avec précaution car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent devra être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques chez cette population. Les activités administrées chez

l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées d'après les recommandations de la table d'activité pédiatrique (2016) de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) en utilisant la formule suivante :

A [MBq] administrée = activité de base × coefficient multiplicateur (avec une activité de base de 28)

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

Chez le très jeune enfant (jusqu'à 1 an), une activité minimale de 37 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité satisfaisante.

La sécurité et l'efficacité de MIBG (^{123}I) chez les patients pédiatriques de moins de 1 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Flacon multidose.

MIBG (^{123}I) doit être administré par injection intraveineuse lente (pendant 5 minutes minimum) ou

perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si nécessaire, le volume administré peut être augmenté par dilution.

Le faible pH de la solution peut causer des douleurs au site d'injection (voir rubrique 4.8). Un rinçage salin est recommandé suivant l'administration de MIBG (^{123}I).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

- *Scintigraphie des tumeurs neuroendocrines* : les scintigraphies du corps entier, antérieures ou postérieures et/ou des images centrées sur les organes cibles, et/ou des images SPECT peuvent être réalisées 24 heures après l'administration de MIBG (^{123}I) et éventuellement répétées à 48 heures.
- *Scintigraphie du myocarde* : imagerie planaire antérieure du thorax à 15 min (image précoce) et 4 heures (image tardive) après l'administration de MIBG (^{123}I) éventuellement suivie d'une tomographie à émission unique de photons (SPECT).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactoïde, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des tubes trachéaux et des respirateurs.

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée sur la base des bénéfices attendus. L'activité administrée doit dans tous les cas être aussi limitée que possible, tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique recherchée.

Patients présentant une insuffisance du système nerveux sympathique

Chez les patients souffrant de conditions cliniques influençant le fonctionnement du système nerveux ou du système sympathique, tel qu'un syndrome parkinsonien, une diminution de la captation cardiaque de MIBG (^{123}I) peut être observée indépendamment de la pathologie cardiaque.

Insuffisance rénale

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin chez ces patients car une exposition accrue au rayonnement est possible. Une insuffisance rénale sévère peut altérer les résultats de la scintigraphie puisque l'iobenguane (^{123}I) est excrété principalement par les reins.

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l'usage pédiatrique, voir rubrique 4.2. L'indication doit être évaluée avec soin car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

- Les traitements avec des médicaments connus ou suspectés pour leurs effets inhibiteurs sur la captation de MIBG (^{123}I) doivent être interrompus avant l'examen (habituellement pendant 4 périodes biologiques) (voir rubrique 4.5).
- Pour minimiser l'irradiation de la glande thyroïde, la fixation thyroïdienne de l'iodure libre doit être bloquée en utilisant de l'iode stable administré oralement :
 - Chez l'adulte, le blocage de la fixation thyroïdienne doit être effectué 1 heure avant l'injection de MIBG (^{123}I) avec une administration unique d'iodure de potassium (130 mg) ou d'iodate de potassium (170 mg) (voir tableau 1 ci-dessous).
 - Chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson, le blocage de la thyroïde doit être effectué par l'administration d'iodure de potassium ou d'iodate de potassium, environ 1 heure avant l'injection de MIBG (^{123}I), dans la soirée qui suit l'administration et le jour suivant (au total 3 prises en 2 jours). Les doses recommandées pour le blocage de la thyroïde doivent être déterminées selon le groupe d'âge du patient (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : dose recommandée par administration, pour le blocage de la thyroïde, chez l'enfant jeune, l'enfant, l'adolescent et l'adulte

groupe d'âge du patient	iodure de potassium (mg)	iodate de potassium (mg)
enfant jeune (1 mois à 3 ans)*	32	42
enfants (3 à 12 ans)*	65	85
adolescents (>12 ans)*	130	170
adultes**	130	170

* 3 administrations en 2 jours requises

** une seule administration requise

- Le perchlorate de potassium ou le perchlorate de sodium peut être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'incompatibilités à l'iode.
- Chez les enfants et les adolescents, il peut être nécessaire de les sédativer pour effectuer les acquisitions SPECT.
- Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi fréquemment que possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de limiter l'irradiation.

Mises en garde spécifiques

La captation de l'iobenguane (^{123}I) par les granules chromaffines peut, en théorie, provoquer une sécrétion rapide de noradrénaline, provoquant une poussée hypertensive. Le patient doit donc être gardé sous surveillance constante lors de l'administration. MIBG (^{123}I) doit être administré lentement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'injection paraveineuse doit être évitée en raison du risque de nécrose tissulaire locale (voir rubrique 4.8). L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter tout dépôt local et d'irradiation par MIBG (^{123}I). En cas d'injection paraveineuse, l'injection doit être immédiatement interrompue et le site d'injection doit être réchauffé et laissé au repos en position surélevée. En cas de nécrose radique, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est pratiquement "sans sodium".

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

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

Les médicaments suivants sont susceptibles de prolonger ou réduire la captation de l'iobenguane par les tumeurs dérivés de la crête neurale.

- la nifédipine (inhibiteur calcique) prolonge la rétention de l'iobenguane.
- une captation réduite est observée lors de l'administration thérapeutique des produits suivants: réserpine, labétalol, les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, vérapamil), les antidépresseurs tricycliques (amitryptiline, imipramine et leurs dérivés), les agents sympathomimétiques (présents dans les décongestionnants nasaux, telles que phényléphrine, éphédrine ou phénylpropanolamine), la cocaïne, les phénothiazines.

L'administration de ces médicaments doit être interrompue (habituellement quatre périodes biologiques en vue de l'élimination complète de la substance) avant l'administration de l'iobenguane (^{123}I).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Tout retard de règles doit laisser supposer la possibilité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur la présence éventuelle d'une grossesse (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas de rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les procédures à base de radionucléides menées chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne devront être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement :

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez la femme qui allaite, il conviendra d'envisager la possibilité de reporter l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité passe dans le lait maternel. L'iobenguane (^{123}I) est partiellement excrété dans le lait maternel. Si l'administration d'iobenguane (^{123}I) est indispensable, l'allaitement doit être suspendu pendant trois jours et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

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

MIBG (^{123}I) n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Classe de système d'organes</i>	<i>Effets indésirables*</i>	<i>Fréquence</i>
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactoïde	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse Céphalée Paresthésie	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie Palpitations	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension transitoire Bouffée congestive	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Crampes abdominales, douleur abdominale Nausée Vomissement	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire Rash Erythème	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Œdème localisé Réaction au site d'injection Sensation de chaleur Frissons froids	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Nécrose radique après administration paraveineuse de médicament	Fréquence indéterminée

* Effets indésirables issus de notifications spontanées

Description détaillée des effets indésirablesCrise catécholaminergique

Lorsque le produit est administré trop rapidement, des palpitations, une tachycardie, une dyspnée, une sensation de chaud, une hypertension transitoire, des crampes et une douleur abdominales peuvent survenir pendant ou juste après l'administration (voir rubriques 4.2 et 4.4). Ces symptômes disparaissent dans l'heure qui suit.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité se sont produites, se traduisant par exemple par des bouffées congestives, un rash, un érythème, de l'urticaire, des nausées, des frissons froids et d'autres symptômes de réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4.).

Réactions au site d'injection après administration paraveineuse

Des cas d'administrations paraveineuses locales ont été rapportés et peuvent causer des réactions tissulaires locales telles qu'une douleur au site d'injection, un œdème localisé ou une nécrose radique (voir rubrique 4.4.).

Mise en garde d'ordre général

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement induire des cancers ou développer des anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 5,2 mSv lorsque la radioactivité maximale recommandée de 400 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces réactions indésirables est jugée faible.

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 le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Ce produit doit être utilisé uniquement par des personnes autorisées en milieu hospitalier. Le risque de surdosage est par conséquent théorique. En cas d'administration d'une activité excessive de MIBG (^{123}I) la dose absorbée par le patient devra être réduite dans la mesure du possible en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes. L'effet clinique d'un surdosage en MIBG (^{123}I) est la conséquence de la libération d'adrénaline. Cet effet de courte durée exige la mise en route d'un traitement destiné à faire baisser la tension artérielle : injection rapide d'un agent bloquant alpha-adrénergique à action rapide (phéntolamine) suivie de l'administration d'un bêtabloquant (propranolol). En raison de la voie d'élimination rénale, il est essentiel de maintenir un débit urinaire le plus élevé possible pour réduire toute charge d'irradiation excessive consécutive à un surdosage. MIBG (^{123}I) n'est pas dialysable. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été délivrée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agent diagnostique radiopharmaceutique destiné à la détection de tumeurs, code ATC: V09IX01.

Mécanisme d'action

L'iobenguane (^{123}I) est une aralkylguanidine radio-iodée. Il présente dans sa structure le groupe guanidine de la guanéthidine couplé à un groupe benzyle, où l'iode est introduit. Comme la guanéthidine, les aralkylguanidines sont des agents bloquants des neurones adrénergiques. Comme il existe une similitude fonctionnelle entre les neurones adrénergiques et les cellules chromaffines de la glande surrénale, l'iobenguane (^{123}I) peut se nicher de manière préférentielle dans la médullaire des surrénales. De plus, la localisation a également lieu dans le myocarde. Parmi les diverses aralkylguanidines, l'iobenguane (^{123}I) remporte la préférence en raison de sa captation minimale au niveau du foie et de sa stabilité optimale en milieu *in vivo*, avec comme conséquence la captation effective la plus faible de l'iode libéré dans la thyroïde.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, l'iobenguane (^{123}I) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique. Cependant, l'iobenguane (^{123}I) peut augmenter la libération de norépinéphrine par les cellules chromaffines et entraîner un épisode d'hypertension transitoire (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution et fixation aux organes

Le modèle de distribution de l'iobenguane (^{123}I) présente une captation initiale rapide au niveau du foie (33 % de la dose administrée) et bien moindre dans les poumons (3 %), le myocarde (0,8 %), la rate (0,6

%) et les glandes salivaires (0,4 %). Au niveau des glandes surrénales normales (médullosurrénales), la captation peut donner lieu à une visualisation avec l'iobenguane (^{123}I). En cas d'hyperplasie surrénale, on observe une captation importante.

Le transport de l'iobenguane (^{123}I) au travers des membranes cellulaires des cellules dérivant de la crête neurale est un processus actif lorsque les concentrations du médicament sont faibles (comme en cas de doses diagnostiques). Le mécanisme de captation peut être inhibé par la prise d'inhibiteurs de la captation tels que la cocaïne et la desméthylimipramine.

Après captation, un mécanisme actif transporte au moins une partie de l'iobenguane (^{123}I) intracellulaire vers les granules de stockage à l'intérieur des cellules.

Élimination

L'iobenguane (^{123}I) s'élimine principalement par voie rénale, sous forme inchangée. 70 à 90 % des doses administrées se retrouvent dans les urines dans les quatre premiers jours. On a retrouvé dans l'urine les produits de dégradation métabolique suivants : radio-iodure, acide méta-iodo-hippurique radio-iodé, hydroxy-iodo-benzylguanidine radio-iodée et acide méta-iodo-benzoïque radio-iodé. Ces substances représentent environ 5 à 15 % de la dose administrée.

Demi-vie

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

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique des patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été caractérisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le chien, une dose de 20 mg/kg s'avère létale. L'administration de doses plus faibles (14 mg/kg) provoque des signes cliniques transitoires de toxicité. Chez le rat, l'administration intraveineuse répétée de doses de 20 à 40 mg/kg induit des signes cliniques de toxicité sévère. De même, chez le rat, l'administration intraveineuse répétée de doses de 5 à 20 mg/kg induit des effets tels qu'une dyspnée, mais les effets à long terme n'incluent qu'une légère augmentation de poids du foie et du cœur. Chez le chien, l'administration intraveineuse répétée de doses de 2,5 à 10 mg/kg induit des effets cliniques, tels qu'une augmentation de la pression artérielle, des anomalies du rythme et de la conduction cardiaques, mais tous les signes se sont avérés de nature transitoire.

Ce produit n'est pas destiné à une administration continue ou répétée.

Lors des tests utilisés, aucun effet mutagène n'a pu être démontré.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

MIBG (^{123}I) se périme 20 heures à compter de la date et heure de calibration (ART). La date et heure de

calibration ainsi que la date et heure de péremption sont indiquées sur l'étiquette de l'emballage de protection. Après le premier prélèvement dans le flacon, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans l'emballage d'origine, et à utiliser dans les 8 heures sans dépasser la date de péremption.

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 8 heures entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que les méthodes d'ouverture et de prélèvement utilisées permettent d'exclure tout risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement dans du flacon, voir la rubrique 6.3. Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément à la réglementation nationale relative aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre de 10 mL (Type 1) fermé par un bouchon en bromobutyle et scellé par une capsule d'aluminium. Chaque flacon est emballé dans un emballage en plomb.

Cette solution injectable de MIBG (¹²³I) est disponible dans les activités suivantes à la

date et heure de calibration	74 MBq dans 1 mL
	148 MBq dans 2 mL
	222 MBq dans 3 mL
	296 MBq dans 4 mL
	370 MBq dans 5 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des autorités locales compétentes.

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

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

L'administration de produits radiopharmaceutiques peut mettre les autres personnes en danger, par irradiation externe ou par contamination suite à des déversements d'urine, de vomissements ou tout autres fluides biologiques. Par conséquent, des mesures de protection contre les rayonnements doivent être prises conformément à la réglementation nationale en vigueur.

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

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

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Malines

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE400881

Mode de délivrance: sur prescription médicale

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

Date de première autorisation : 11/10/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 29/06/2016

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

03/2023

Date d'approbation: 06/2023

11. DOSIMETRIE

Les données de dosimétrie présentées ci-dessous sont issues de la publication n°80 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) « Dose de rayonnement aux patients provenant de produits radiopharmaceutiques » et sont calculées selon les hypothèses suivantes : La rétention corporelle totale est décrite par des périodes de 3 heures (0,36) et 1,4 jour (0,63), avec une petite fraction (0,01) retenue dans le foie. Le blocage de la thyroïde est présumé. La durée totale de résidence corporelle est de 9,97 heures. Les données ci-dessous sont valables pour un profil pharmacocinétique normal. Lorsque la fonction rénale est altérée, suite à une maladie ou à un traitement antérieur, la dose efficace équivalente et la dose de rayonnements délivrée aux organes peuvent être accrues.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Vessie	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Surfaces osseuses	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Cerveau	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Seins	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Vésicule biliaire	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
Tube digestif					
Estomac	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Intestin grêle	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Côlon	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(Paroi côlon ascendant	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058)
(Paroi côlon descendant	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043)
Cœur	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Reins	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Foie	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Poumons	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muscles	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Œsophage	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovaires	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Pancréas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Moelle osseuse	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032

Peau	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Rate	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testicules	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Thyroïde	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Utérus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Autres tissus	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Dose Efficace (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 400 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 5,2 mSv. Pour une activité administrée de 400 MBq, la dose de radiation pour l'organe cible, les surrénales, est de 6,8 mGy et les doses de radiations pour les organes critiques (le foie et la vessie) sont respectivement de 26,8 et 19,2 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

C'est un produit prêt à l'emploi. Cependant ce produit peut être dilué si nécessaire avec de l'eau pour préparations injectables ou une solution stérile de glucose 5 % dans l'eau pour obtenir un volume plus important afin d'en faciliter l'administration.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé. Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIBG (^{123}I) 74 MBq/mL Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 mL enthält 74 MBq Iobenguan (^{123}I) zum Kalibrierzeitpunkt und 0,5 mg Iobenguansulfat. Iod-123 (^{123}I) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13,2 Stunden unter Emission von reiner Gammastrahlung mit einer überwiegenden Energie von 159 keV (83,6%) und Röntgenstrahlung von 27 keV zu stabilem Tellur-123.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion). Klare, farblose oder leicht gelbe Lösung. Der pH-Wert des Produkts ist 4,0 bis 5,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

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

4.2 Dosierung, Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist kein spezielles Dosierungsschema erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit Vorsicht und unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe erfolgen. Die bei Kindern und Jugendlichen anzuwendende Aktivitäten können gemäß der EANM-Dosage Card (European Association of Nuclear Medicine - 2016) nach folgender Formel berechnet werden:
 $A[\text{MBq}]_{\text{verabreicht}} = \text{Baseline-Aktivität} \times \text{Faktor}$ (mit einer Baseline-Aktivität von 28,0)

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MIBG (^{123}I) bei pädiatrischen Patienten <1 Monat wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme.

MIBG (^{123}I) wird durch langsame (über mindestens 5 Minuten) intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Falls erforderlich, kann das Verabreichungsvolumen durch Verdünnung erhöht werden.

Der niedrige pH-Wert der Lösung kann Schmerzen an der Injektionsstelle verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Verabreichung von MIBG (^{123}I) wird eine (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung zum Nachspülen empfohlen.

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

Zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bilderfassung

- *Bilderfassung von neuroendokriner Tumoren:* 24 Stunden nach der Verabreichung von MIBG (^{123}I) können szintigraphische anteriore und posteriore Ganzkörperaufnahmen und/oder relevante „Spot“-Aufnahmen und/oder SPECT-Aufnahmen erstellt werden. Diese Scans werden schließlich nach 48 Stunden wiederholt.
- *Myokardbildgebung:* anteriore planare Aufnahmen des Brustkorbs 15 Minuten (frühe Aufnahme) und 4 Stunden (späte Aufnahme) nach Verabreichung von MIBG (^{123}I), schließlich gefolgt von einer Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

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

Individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung

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

Patienten mit Beeinträchtigung des sympathischen Nervensystems

Bei Patienten, die an Erkrankungen leiden, die die Funktion des Nervensystems oder des Sympathikus beeinflussen, wie z. B. Parkinson-Syndrom, kann ungeachtet der kardialen Pathologie eine Abnahme der kardialen MIBG (^{123}I)-Aufnahme beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist. Eine schwere Niereninsuffizienz kann die Ergebnisse der Bildgebung beeinträchtigen, da Iobenguan (^{123}I) hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird.

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2. Die Indikation muss besonders streng gestellt werden, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

- Arzneimittel, von denen bekannt ist oder erwartet wird, dass sie die Aufnahme von MIBG (^{123}I) verringern, sollten vor der Behandlung abgesetzt werden (in der Regel 4 biologische Halbwertszeiten) (siehe Abschnitt 4.5).
- Um die Strahlendosis für die Schilddrüse zu minimieren, sollte die Aufnahme von freiem Iodid in die Schilddrüse mit oral verabreichtem stabilem Iod verhindert werden:
 - Bei Erwachsenen sollte die Schilddrüsenblockade etwa 1 Stunde vor der Injektion von MIBG (^{123}I) durch eine einmalige Verabreichung von Kaliumiodid (130 mg) oder Kaliumiodat (170 mg) erfolgen (siehe Tabelle 1 unten).
 - Bei Jugendlichen, Kindern und Säuglingen sollte die Schilddrüsenblockade durch Verabreichung von Kaliumiodid oder Kaliumiodat etwa 1 Stunde vor der MIBG- (^{123}I)-Injektion, am Abend des Injektionstages und am folgenden Tag (insgesamt 3 Einnahmen in 2 Tagen) erfolgen. Die empfohlene Dosis für die Schilddrüsenblockade sollte sich nach der Altersgruppe des Patienten richten (siehe Tabelle 1 unten).

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

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

* 3 Einnahmen in 2 Tagen erforderlich

** nur 1 Einnahme erforderlich

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

Spezifische Warnhinweise

Die Aufnahme von Iobenguan (^{123}I) in die chromaffinen Granula kann theoretisch eine rasche Noradrenalin ausschüttung verursachen, die zu einer hypertensiven Krise führen kann. Dies erfordert eine

ständige Überwachung des Patienten während der Verabreichung. MIBG (^{123}I) muss langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Eine paravenöse Injektion muss aufgrund des Risikos einer lokalen Gewebsnekrose vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Injektion sollte streng intravenös erfolgen, um eine lokale Anreicherung von MIBG (^{123}I) und Strahlung zu vermeiden. Im Falle einer paravenösen Injektion sollte die Injektion sofort abgebrochen werden, die Injektionsstelle erwärmt und in erhöhter Position gelagert werden. Wenn eine Strahlennekrose auftritt, kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein.

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

Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf eine Umweltgefährdung, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von den nachstehenden Arzneimitteln ist bekannt oder kann erwartet werden, dass diese die Aufnahme von Iobenguan in Tumoren der Neuralleiste verzögern oder vermindern:

- Nifedipin (einen Calciumkanalblocker) verlängert wie verlautet die Retention von Iobenguan.
- Eine verminderte Aufnahme wurde bei der Behandlung mit Reserpin, Labetalol, Calciumkanalblockern (z.B. Diltiazem, Nifedipin, Verapamil), trizyklischen Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin und deren Derivate), Sympathomimetika (gegebenenfalls in Dekongestiva für den Nasen, wie Phenylephrin oder Efedrin oder Phenylpropanolamin), Kokain, Phenothiazine beobachtet.

Die Verabreichung dieser Mittel ist vor der Verabreichung von Iobenguan (^{123}I) zu unterbrechen (in der Regel während vier biologischer Halbwertszeiten im Hinblick auf eine vollständige Elimination des Stoffes).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls beabsichtigt ist, bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, muss unbedingt festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Solange nicht das Gegenteil nachgewiesen wurde, muss grundsätzlich von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Regelblutung ausgeblieben ist. Im Zweifelsfall (Ausbleiben der Regelblutung, sehr unregelmäßige Periode etc.) sind der Patientin alternative Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewandt werden, anzubieten (sofern solche Methoden verfügbar sind).

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

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

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

* Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Katecholaminkrise

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

Überempfindlichkeit

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

Reaktionen an der Injektionsstelle bei paravenöser Verabreichung

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

Allgemeiner Hinweis

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis 5,2 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 400 MBq verabreicht wird, sind diese Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz, Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL; Website: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Überdosierung

Dieses Arzneimittel darf nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen verabreicht werden. Das Risiko einer Strahlenüberdosierung ist daher theoretisch. Im Falle der Verabreichung einer Strahlenüberdosis durch MIBG (^{123}I) sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Überdosierungseffekte von MIBG (^{123}I) sind auf die Freisetzung von Adrenalin zurückzuführen. Dieser Effekt ist nur von kurzer Dauer und erfordert blutdrucksenkende Maßnahmen. Die sofortige Injektion eines schnell wirkenden α -Rezeptorenblockers (Phentolamin), gefolgt von einem β -Rezeptorenblocker (Propranolol), ist erforderlich. Aufgrund der renalen Elimination ist die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen Urinfluss wichtig, um den Einfluss der Strahlung zu verringern. MIBG (^{123}I) ist nicht dialysierbar. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmacotherapeutische Gruppe: Nuklearmedizinisches Diagnostikum, Tumorerkennung. ATC-Code: V09IX01.

Wirkmechanismus

Iobenguan (^{123}I) ist ein radioiodiertes Aralkylguanidin. Seine Struktur enthält die Guanidingruppe von Guanethidin, die mit einer iodierten Benzylgruppe verbunden ist. Wie Guanethidin sind auch die Aralkylguanidine adrenerge Neuronenblocker. Infolge einer funktionellen Ähnlichkeit zwischen adrenergen Neuronen und den chromaffinen Zellen der Nebenniere kann Iobenguan (^{123}I) bevorzugt im Nebennierenmark lokalisiert werden. Darüber hinaus findet eine Lokalisierung im Herzmuskel statt. Von den verschiedenen Aralkylguanidinen ist Iobenguan (^{123}I) die bevorzugte Substanz, da es die geringste Leberaufnahme und die beste *in vivo*-Stabilität aufweist, was zu der geringsten erreichbaren Schilddrüsenaufnahme des freigesetzten Iodids führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

5.2 Pharmacokinetische Eigenschaften

Verteilung und Organaufnahme

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

Elimination

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

Halbwertszeit

Die effektive Halbwertszeit beträgt 11,4 Stunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei den verwendeten Testsystemen konnte keine mutagene Wirkung aufgezeigt werden.

Es wurden keine Langzeitstudien zur Karzinogenität durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren wurden bisher nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

MIBG (^{123}I) Injektionslösung verfällt 20 Stunden nach dem Kalibrationszeitpunkt (ART). Der

Aktivitätsreferenztermin und der Verfallzeitpunkt sind auf dem Etikett der Abschirmung angegeben. Nach der ersten Entnahme aus der Durchstechflasche in der Originalverpackung im Kühlschrank (2°C - 8°C) lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden, ohne das Verfalldatum zu überschreiten. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 8 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und der Entnahme schließen die Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Entnahme des Arzneimittels aus der Durchstechflasche, siehe Abschnitt 6.3. Die Lagerung muss entsprechend den nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einer 10 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und gefalzt mit einer Aluminium-Falzkappe. Jede Flasche ist in einem Bleibehälter verpackt.

Diese MIBG (¹²³I) Injektionslösung wird in den folgenden Mengen von Aktivität zum Kalibrierungszeitpunkt geliefert :

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

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

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

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

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

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

Die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel kreiert Risiken für andere Personen durch Umgebungsstrahlung oder Verseuchung durch gekleckerten Urin, Erbrochenes, usw. Deswegen ist es notwendig, zum Strahlenschutz die nötigen Vorsichtsmaßnahmen gemäß den Nationalvorschriften zu treffen.

Alle nicht verwendeten Produkten oder Abfallmaterial muss entsprechend den nationalen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE400881

Abgabe: Verschreibungspflichtig

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11/10/2011

Datum der Verlängerung der Zulassung: 29/06/2016

10. STAND DER INFORMATION/APPROBATION

03/2023

Genehmigung: 06/2023

11. DOSIMETRIE

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

Die Gesamtkörperretention wird durch Halbwertszeiten von 3 Stunden (0,36) und 1,4 Tagen (0,63) beschrieben, wobei ein kleiner Teil (0,01) in der Leber verbleibt. Es wird von einer Blockade der Schilddrüse ausgegangen. Die Gesamtverweilzeit im Körper beträgt 9,97 Stunden. Die unten genannten Daten gelten für eine normale Pharmakokinetik. Bei eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund einer Erkrankung oder einer früheren Therapie können die effektive Äquivalentdosis und die von den Organen aufgenommene Strahlendosis höher sein.

Organ	Aufgenommene Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Blaase	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Knochenoberflächen	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Hirn	0,0047	0,0060	0,0099	0,016	0,029
Brust	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Gallenblase	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Dünndarm	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Dickdarm	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(oberer Dickdarm)	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058
(unterer Dickdarm)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043
Herz	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097

Nieren	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Leber	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Lungen	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Muskeln	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Ösophagus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovarien	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Pankreas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Rotes Knochenmark	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Haut	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Milz	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testikel	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Thymus	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Schilddrüse	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Uterus	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Sonstige Organe	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,037	0,068

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

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

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

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