

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Meta-Iodobenzylguanidine [¹³¹I] pour thérapie GE Healthcare 370 MBq/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Iobenguane [¹³¹I]..... 370 MBq/mL

Résumé des caractéristiques physiques de l'isotope radioactif dans la substance active : Iode-131

Demi-vie physique 8,02 jours.

Les émissions de rayonnement les plus importantes sont les suivantes :

Energie moyenne	Abondance
β-247 keV	1,8%
β-334 keV	7,2%
β-606 keV	89,7%
β-806 keV	0,7%
γ-364 keV	82,0%

La radioactivité due aux autres isotopes de l'iode ([¹³³I], [¹³⁵I] et [¹³⁰I]) ne dépasse pas 0,1 %.

Excipient(s) à effet notoire :

Alcool benzylique : 10 mg/mL

Sodium: 3,54 mg/mL

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Concentré pour solution pour perfusion

Solution claire et incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Irradiation thérapeutique des tissus tumoraux capables de retenir l'iobenguane.

Ces tumeurs proviennent de cellules embryonnaires issues de la crête neurale ; phéochromocytomes, neuroblastomes, carcinoïdes et carcinomes médullaires de la glande thyroïde (CMT).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (70 kg)

L'activité thérapeutique en iobenguane [¹³¹I] est adaptée individuellement sur la base d'une étude dosimétrique préalable. L'importance de l'activité administrée ainsi que le(les) intervalle(s) entre les administrations multiples possibles sont principalement déterminés par la radiotoxicité hématologique et le type de tumeur. Plus la vitesse de progression de la tumeur est rapide, plus l'intervalle entre deux administrations est court.

L'activité thérapeutique « fixe » varie de 3,7 à 7,4 GBq.

Patients âgés

Aucun schéma posologique spécifique n'est requis pour le patient âgé.

Insuffisance rénale

Un examen attentif de l'activité à administrer est nécessaire car une exposition accrue aux rayonnements est possible chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les doses recommandées sont identiques pour les enfants et les adultes.

La méta-iodobenzylguanidine [¹³¹I] pour thérapie est contre-indiquée chez les bébés prématurés et les nouveau-nés (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Ce produit est à usage unique.

L'activité thérapeutique est administrée par voie intraveineuse, généralement sous forme de perfusion sur une période de 1 à 4 heures. Environ 1 heure avant l'administration, le flacon d'iobenguane [¹³¹I] contenu dans son blindage en plomb doit être décongelé en le plaçant dans un bain-marie ne dépassant pas 50°C. Il est recommandé de diluer la dose avec 50 mL de solution saline physiologique stérile pour perfusion après la décongélation et immédiatement avant l'administration par perfusion intraveineuse.

4.3. Contre-indications

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

Grossesse avérée ou suspectée ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.6).

Ce produit contient de l'alcool benzylique : 10 mg/mL. Ainsi, il ne doit pas être administré aux bébés prématurés ou aux nouveau-nés.

Insuffisance rénale nécessitant une dialyse à court terme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité et réactions anaphylactiques

En cas de survenue d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et un traitement intraveineux doit être instauré, si nécessaire. Pour permettre une action immédiate en cas d'urgence, les médicaments et équipements nécessaires tels que sonde endotrachéale et respirateur doivent être immédiatement disponibles.

Le tissu normal adjacent au tissu cancéreux irradié peut être endommagé (par exemple, un dysfonctionnement gonadique chez les patients présentant des métastases pelviennes).

Une toxicité additionnelle peut survenir chez les patients sous chimiothérapie (par exemple fibrose pulmonaire, hypogonadisme hypergonadotrope).

Justification individuelle des bénéfices et des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir l'effet thérapeutique requis.

Insuffisance rénale

L'administration thérapeutique du produit chez les patients présentant une insuffisance rénale significative nécessite une attention particulière en ce qui concerne l'activité administrée.

Les activités administrées doivent être adaptées chez les patients ayant reçu des traitements cytostatiques (comme des dérivés du cisplatine) affectant la fonction rénale.

Population pédiatrique

Les enfants traités par iobenguane [¹³¹I] risquent de développer une perte de fonction thyroïdienne irréversible, un retard de croissance et un hypogonadisme hypergonadotrope. Lors du suivi, il est donc recommandé de porter une attention particulière à leur statut endocrinien.

Préparation du patient

- Les médicaments susceptibles d'interférer avec l'absorption et la rétention de l'iobenguane [¹³¹I] doivent être arrêtés avant le traitement (voir rubrique 4.5).
- Le blocage thyroïdien utilisant de l'iode non radioactif doit être débuté 24 à 48 heures avant l'administration de l'iobenguane [¹³¹I] et poursuivi pendant au moins 5 jours. Le blocage par le perchlorate de potassium est obtenu par l'administration d'environ 400 mg/jour. Le blocage par l'iodure de potassium, l'iodate de potassium ou la solution de Lugol doit être réalisé avec un équivalent de 100 mg d'iode/jour.
- Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible pendant les premières heures après l'examen afin de réduire les radiations. Chez les patients ayant des difficultés mictionnelles, une sonde doit être posée après l'administration d'une activité thérapeutique.
- Le traitement par l'iobenguane [¹³¹I] ne doit être envisagé que chez les patients pour lesquels la transplantation de moelle osseuse autologue (contenant peu ou pas de cellules tumorales) est possible. Les effets toxiques sur la moelle osseuse (thrombocytopénie) doivent être surveillés attentivement et fréquemment.
- La numération formule sanguine doit être contrôlée tous les 2 jours pendant la première semaine et par la suite une fois par semaine pendant le mois suivant la dernière administration.
- Il est conseillé mais pas obligatoire d'effectuer une scintigraphie du corps entier au terme de la première semaine afin d'apprécier la biodistribution du produit et de quantifier sa fixation sur les foyers tumoraux.
- Des traitements répétés peuvent être envisagés tous les 6 à 8 mois. Des activités cumulées allant jusqu'à 29,6 GBq ont été rapportées; la toxicité médullaire est le facteur limitant.
- L'absorption d'iobenguane dans les granules de chromaffine peut, bien que rarement, provoquer une sécrétion rapide de noradrénaline pouvant induire une crise hypertensive transitoire. Cela nécessite une surveillance constante du patient pendant l'administration. Une surveillance de l'ECG et de la pression artérielle pendant l'administration peut être indiquée chez certains patients.
- Avant l'administration, il est nécessaire de s'assurer que les traitements antihypertenseurs cardiaques d'urgence sont immédiatement disponibles. L'iobenguane [¹³¹I] doit être administré lentement.
- Chez les patients dont l'évaluation diagnostique montre une absorption médullaire diffuse d'iobenguane [¹³¹I], une aplasie médullaire peut survenir après l'administration d'une dose thérapeutique.
- Lorsqu'une administration thérapeutique pour un phéochromocytome est planifiée, une attention particulière doit être accordée à une éventuelle interférence entre le médicament destiné à contrôler l'hypertension et la prise d'iobenguane [¹³¹I] (voir rubrique 4.5). Les médicaments incompatibles doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant l'administration thérapeutique prévue. Si nécessaire, le propranolol peut être utilisé en remplacement.
- Les posologies pour les patients ayant déjà subi un traitement avec des médicaments cytostatiques (par exemple des composés de cisplatine) entraînant une fonction rénale réduite, peuvent devoir être ajustées en conséquence.
- Les femmes recevant de l'iobenguane [¹³¹I] doivent être prévenues de ne pas avoir de grossesse dans les 6 à 12 mois au moins suivant l'administration.

Après la procédure

Pour des raisons de radioprotection à la suite des doses thérapeutiques, il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre la mère et l'enfant pendant au moins une semaine.

Comme le traitement par l'iobenguane [¹³¹I] peut entraîner une pression artérielle instable, la surveillance des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque est essentielle. La surveillance de la pression artérielle doit être poursuivie pendant au moins 48 heures après l'administration.

La numération de la formule sanguine doit être surveillée tous les deux jours pendant la première semaine puis au moins une fois par semaine dans le mois qui suit la dernière administration thérapeutique. En cas de leucopénie, de thrombopénie, d'invasion massive de la moelle osseuse et /

ou d'une insuffisance rénale, l'activité administrée doit être réduite et une surveillance étroite est recommandée.

Le traitement peut être répété à intervalles de 6 à 8 mois. Des activités maximales cumulées pouvant atteindre 29,6 GBq ont été publiées dans la littérature. La myélotoxicité est le principal facteur limitant.

Il est conseillé de réaliser une scintigraphie du corps entier au terme de la première semaine, afin d'apprécier la biodistribution du produit et quantifier sa fixation sur le foyer tumoral.

Avertissements spécifiques

Ce médicament contient :

- 10 mg/mL d'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
- 3,54 mg/mL de sodium. A prendre en considération par les patients sous régime hyposodé.

Pour les précautions concernant le danger pour l'environnement, voir section 6.6.

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

Les médicaments suivants sont connus pour ou susceptibles de prolonger ou réduire l'absorption d'iobenguane dans les tumeurs de la crête neurale. Il existe d'autres médicaments qui peuvent interférer, mais aucune preuve formelle n'existe.

- La nifédipine (un inhibiteur des canaux calciques) prolonge la rétention de l'iobenguane.

Une diminution de l'absorption a été observée dans le cadre de schémas thérapeutiques impliquant l'administration de :

- Antihypertenseurs tels que réserpine, labétalol, inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, vérapamil).
- Agents sympathomimétiques (présents dans les décongestionnants nasaux, tels que la phényléphrine, l'éphédrine ou la phénylpropanolamine).
- Cocaïne.
- Antidépresseurs tricycliques tels que l'amitryptiline et ses dérivés, l'imipramine et ses dérivés, la doxépine, l'amoxépine et la loxapine.

Pour les médicaments suivants, une diminution de la fixation d'iobenguane pourrait se produire, mais aucune preuve n'est encore disponible :

- Antihypertenseurs agissant par blocage des neurones adrénergiques (bétanidine, débrisoquine, brétylium et guanéthidine).
- Antidépresseurs tels que la maprotiline et la trazolone.

Ces médicaments doivent être arrêtés avant le traitement (généralement pendant quatre demi-vies biologiques).

La période de sevrage recommandée est reportée dans le tableau suivant :

Groupe thérapeutique	Principe actif	Période de sevrage recommandée
Anti-arythmiques	Amiodarone	Difficilement envisageable en pratique
α/β -bloquants	Labetalol	72 heures
Adrénolytiques à action périphérique	Brétylium	48 heures
	Guanéthidine	48 heures
	Réserpine	48 heures
α - bloquants	Phénoxybenzamine (par voie IV seulement)	15 jours
Inhibiteurs calciques	Diltiazem	24 heures
	Nifédipine	24 heures
	Nimodipine	24 heures
	Amlodipine	48 heures
	Féلودipine	48 heures

	Isradipine	48 heures
	Lacidipine	48 heures
	Lercanidipine	48 heures
	Nicardipine	48 heures
	Nisoldipine	48 heures
	Vérapamil	48 heures
Sympathomimétiques inotropes	Dobutamine	24 heures
	Dopamine	24 heures
	Dopexamine	24 heures
Vasoconstricteurs sympathomimétiques	Ephédrine	24 heures
	Métaraminol	24 heures
	Norépinéphrine	24 heures
	Phényléphrine	24 heures
Sympathomimétiques β 2 stimulants	Salbutamol	24 heures
	Terbutaline	24 heures
	Formotérol	24 heures
	Bambutérol	24 heures
	Fénotérol	24 heures
	Salmétérol	24 heures
Autres adrénergiques	Orciprénaline	24 heures
Décongestionnants systémiques ou par voie nasale, préparations contre la toux et le rhume	Xylométazoline	24 heures
	Oxymétazoline	24 heures
	Ephédrine	24 heures
	Pseudoéphédrine	48 heures
	Phényléphrine	48 heures
Sympathomimétiques pour glaucome	Brimonidine	48 heures
	Dipivéfrine	48 heures
Antihistaminiques sédatifs	Prométhazine	24 heures
Opiacés	Tramadol	24 heures
Antipsychotiques (neuroleptiques)	Chlorpromazine	24 heures
	Fluphénazine	24 heures
	Perphénazine	24 heures
	Prochlorpérazine	24 heures
	Promazine	24 heures
	Thioridazine	24 heures
	Benpéridol	48 heures
	Flupentixol	48 heures
	Halopéridol	48 heures
	Péricyazine	48 heures
	Quétiapine	48 heures
	Sulpiride	48 heures
	Trifluopérazine	48 heures
	Zuclopenthixol	48 heures
	Amisulpride	72 heures
	Lévomépromazine	72 heures
	Pimozide	72 heures
	Rispéridone	5 jours
	Zotépine	5 jours
	Clozapine	7 jours
	Olanzapine	7-10 jours
	Sertindole	15 jours
	Pipotiazine	1 mois
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine	24 heures
	Dosulépine	24 heures
	Doxépine	24 heures
	Imipramine	24 heures
	Nortriptyline	24 heures
	Amitriptyline	48 heures
	Amoxapine	48 heures

	Lofépramine	48 heures
	Trimipramine	48 heures
Antidépresseurs apparentés aux tricycliques	Maprotiline	48 heures
	Mianserine	48 heures
	Trazodone	48 heures
	Venlafaxine	48 heures
	Réboxetine	3 jours
	Mirtazepine	8 jours
Stimulants du système nerveux central	Cocaïne	24 heures
	Caféïne	24 heures
	Amphétamines	48 heures
	Méthylphénidate	48 heures
	Modafinil	72 heures
	Atomoxetine	5 jours

Anti-émétiques:

Une attention particulière doit être apportée aux choix des antiémétiques qui sont souvent administrés pour supprimer les nausées qui accompagnent généralement l'administration d'iobenguane en quantités thérapeutiques. Les antiémétiques qui sont des antagonistes des récepteurs de la dopamine/sérotonine n'interfèrent pas avec l'absorption d'iobenguane aux concentrations utilisées dans la pratique clinique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'une administration de radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer est envisagée, 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 (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (le cas échéant) doivent être envisagées.

Grossesse

L'iobenguane [¹³¹I] est contre-indiqué pendant la grossesse avérée ou suspectée ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.3).

Les femmes recevant de l'iobenguane [¹³¹I] doivent être informées de ne pas avoir de grossesse dans les 6 à 12 mois suivant l'administration.

Allaitement

Avant d'administrer un radiopharmaceutique à une mère qui allaite, il faut envisager la possibilité de retarder l'administration jusqu'à ce que la mère ait cessé d'allaiter, ou 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. Si l'administration est jugée nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

Le contact étroit avec les nourrissons doit être limité pendant au moins une semaine après l'administration du produit.

Fertilité

Les administrations d'activités thérapeutiques élevées d'iobenguane [¹³¹I] peuvent éventuellement entraîner une insuffisance transitoire de la fonction gonadique chez l'homme, (voir rubrique 4.4).

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'iobenguane (¹³¹I) n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et à un potentiel de développement d'anomalies héréditaires. La dose de rayonnement résultant d'une exposition thérapeutique peut entraîner une incidence plus élevée de cancer et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques causés par le rayonnement sont moindres que ceux de la maladie elle-même. La dose efficace est de 1,11 Sv lorsque l'activité maximale recommandée de 7,4 GBq est administrée.

Les fréquences des effets indésirables 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 ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Susceptibilité aux infections augmentée.
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes) fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Leucémies, cancers secondaires malins.
Troubles sanguins et du système lymphatique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Dépression de la moelle osseuse, anémie, thrombocytopénie, neutropénie.
Troubles vasculaires Fréquent	Hypertension comprenant des épisodes aigus de crise hypertensive (observée avec l'utilisation thérapeutique de l'iobenguane [¹³¹ I]).
Troubles endocriniens fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Hypothyroïdie, pouvant entraîner un retard de croissance chez les enfants. Hyperthyroïdie.
Troubles gastro-intestinaux Très fréquent fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Nausées, vomissements. Affections des glandes salivaires.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	Lésion radiologique (y compris douleur associée aux radiations, maladie pulmonaire interstitielle, sialoadénite transitoire, hypogonadisme, insuffisance ovarienne).

En général, il n'est pas possible de faire la différence entre les effets indésirables dus à des effets radiotoxiques à déclenchement précoce, les réactions dues à l'administration d'iobenguane, ou les réactions résultant de la perfusion d'un grand volume de liquide chez des patients ayant déjà été largement perfusés avec des cytostatiques provoquant des effets indésirables similaires.

Population pédiatrique

Les principaux effets indésirables chez l'enfant sont la thrombopénie (isolée) ou l'aplasie médullaire, d'autant plus en cas d'infiltration tumorale dans la moelle osseuse. Il n'a pas été décrit d'effets indésirables liés à la fonction des glandes salivaires ou du myocarde, ou d'effets toxiques sur le foie.

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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Site internet : www.ansm.sante.fr. et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

L'effet d'un surdosage d'iobenguane est causé par la libération d'adrénaline. Cet effet est de courte durée et nécessite des mesures de soutien visant à abaisser la pression artérielle : Injection rapide d'un antagoniste alpha-adrénergique à action rapide (phentolamine) suivi d'un bêta-bloquant (propranolol). En raison de la voie d'élimination rénale, le maintien du débit urinaire le plus élevé possible est essentiel pour réduire la dose absorbée par le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, Autres agents radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, code ATC : V10AX02

Mécanisme d'action

L'iobenguane [¹³¹I] est une aralkylguanidine radio-iodée. Sa structure contient le groupe guanidine de la guanéthidine lié à un groupe benzyle dans lequel l'iode est introduit. Comme la guanéthidine, les aralkylguanidines sont des agents de blocage des neurones adrénériques. Du fait d'une similitude fonctionnelle entre les neurones adrénériques et les cellules chromaffines de la médullosurrénale, l'iobenguane est capable de se localiser préférentiellement dans la moelle des glandes surrénales. De plus, une localisation dans le myocarde peut se produire.

Effets pharmacodynamiques

Parmi les aralkylguanidines, l'iobenguane est la substance de choix en raison de sa faible capture hépatique et de sa meilleure stabilité in vivo, aboutissant à la plus faible capture possible d'iode libre par la thyroïde. Le transport de l'iobenguane à travers les membranes cellulaires des cellules provenant de la crête neurale est un processus actif lorsque la concentration du médicament est faible (comme dans les dosages diagnostiques). Le mécanisme d'absorption peut être inhibé par l'absorption d'inhibiteurs tels que la cocaïne ou la desméthylimipramine. Lorsque le médicament est administré à des concentrations plus élevées (comme dans les dosages thérapeutiques), les processus de diffusion passive deviennent également importants. Les implications cliniques de la dosimétrie, le cas échéant, ne sont pas claires.

Par la suite, un mécanisme actif transfère au moins une partie de l'iobenguane intracellulaire dans les granules de stockage à l'intérieur des cellules.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le schéma de distribution de l'iobenguane comprend une absorption initiale rapide dans le foie (33% de la dose administrée) et beaucoup moins dans les poumons (3%), le myocarde (0,8%), la rate (0,6%) et les glandes salivaires (0,4%). L'absorption dans les surrénales normales (médullosurrénale) est si faible que celles-ci ne peuvent pas être visualisées avec l'iobenguane [¹³¹I]. Les surrénales hyperplasiques montrent une forte absorption.

Élimination

L'iobenguane est dans une large mesure excrété par les reins sous forme inchangée. 70 à 90% des doses administrées sont retrouvées dans les urines en 4 jours. Les produits de dégradation métabolique suivants ont été retrouvés dans l'urine : Iode-131, acide [¹³¹I]-méta-iodohippurique, [¹³¹I]-hydroxy-iodobenzylguanidine et acide [¹³¹I]-métaiodobenzoïque. Ces substances représentent environ 5 à 15% de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le chien, 20 mg/kg est une dose létale. Des doses plus faibles (14 mg/kg) provoquent des signes cliniques transitoires d'effet toxique. Des administrations intraveineuses répétées chez le rat de 20 à 40 mg/kg induisent des signes de toxicité clinique grave. Des administrations intraveineuses répétées de 5 à 20 mg/kg induisent des effets, y compris une détresse respiratoire, mais les effets à long terme se limitent à une légère augmentation du poids du foie et du cœur. L'administration répétée chez le chien de 2,5 à 10 mg/kg induit des effets cliniques, notamment une augmentation de la pression artérielle et des anomalies de la fréquence cardiaque et de la propagation du pouls cardiaque, mais tous les signes étaient de nature transitoire.

La marge de sécurité entre les quantités administrées d'iobenguane (notamment à des doses thérapeutiques) et le niveau auquel des effets secondaires indésirables peuvent survenir n'est pas très large, par conséquent les patients doivent être maintenus sous étroite surveillance pendant au moins quelques heures après la perfusion ou l'injection du médicament.

Dans les essais précliniques, aucun effet mutagène n'a pu être démontré. Aucune étude sur le potentiel carcinogène de l'iobenguane n'a été réalisée à ce jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool benzylique

Chlorure de sodium

Eau p.p.i.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 jours à partir de la date de référence indiquée sur l'étiquette.

Dilution : A utiliser dans les 2 heures suivant la dilution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé dans de la carboglace (dioxyde de carbone solide) jusqu'à environ une heure avant utilisation.

Environ 1 heure avant l'administration, le flacon contenu dans son blindage en plomb doit être décongelé en le plaçant dans un bain-marie ne dépassant pas 50°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

Conserver dans le contenant d'origine en plomb ou dans un blindage équivalent.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le produit est fourni dans un flacon en verre neutre transparent de 10 mL scellé avec un bouchon en caoutchouc butyle à face PTFE.

Présentations : Flacons uniques contenant 2,77 GBq dans 7,5 mL de solution.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Si à un moment de la préparation l'intégrité du conteneur en polycarbonate est altérée, ne pas utiliser le produit (voir les rubriques 4.8 et 11).

Lors de l'administration il convient de minimiser le risque de contamination du médicament et d'irradiation de l'opérateur. L'utilisation d'une protection blindée est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Cette préparation est susceptible d'entraîner une dose de rayonnement relativement élevée pour la plupart des patients. L'administration de Meta-Iodobenzylguanidine [¹³¹I] à des fins thérapeutiques peut entraîner des risques environnementaux importants. Cela peut préoccuper la famille immédiate des patients ou le grand public. Des précautions appropriées conformément aux réglementations nationales doivent être prises concernant l'activité éliminée par les patients, afin d'éviter toute contamination.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales concernant les produits radioactifs.

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

GE HEALTHCARE BUCHLER GmbH & Co. KG

GIESELWEG 1

38110 BRAUNSCHWEIG

ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- DK R 1157 (Danemark)

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

Date de première autorisation : Janvier 1995

Date de dernier renouvellement : Septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29 Janvier 2019

11. DOSIMETRIE

Le tableau ci-dessous présente la dosimétrie telle que calculée selon la publication 53 de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) et suppose un blocage thyroïdien adéquat. La dose efficace est calculée selon la CIPR 60.

La dose de rayonnement sur des organes spécifiques, qui peuvent ne pas être l'organe cible de la thérapie, peut être influencée de manière significative par des changements physiopathologiques induits par le processus de la maladie. Ceci doit être pris en compte lors de l'utilisation des informations suivantes.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0.17	0.23	0.33	0.45	0.69
Paroi de la vessie	0.59	0.73	1.10	1.70	3.30
Surface osseuse	0.061	0.072	0.11	0.18	0.36
Sein	0.069	0.069	0.11	0.18	0.35
Tractus gastro-intestinal					
Paroi de l'estomac	0.077	0.093	0.15	0.25	0.47
Intestin grêle	0.074	0.091	0.15	0.24	0.45
Colon supérieur	0.08	0.096	0.16	0.26	0.48
Colon inférieur	0.068	0.081	0.13	0.21	0.39

Cœur	0.072	0.091	0.14	0.20	0.35
Rein	0.12	0.14	0.21	0.30	0.51
Foie	0.83	1.10	1.60	2.40	4.60
Poumon	0.19	0.28	0.39	0.60	1.20
Ovaire	0.066	0.088	0.14	0.23	0.42
Pancréas	0.10	0.13	0.20	0.32	0.57
Glandes salivaires	0.23	0.28	0.38	0.51	0.75
Moelle rouge	0.067	0.083	0.13	0.19	0.35
Rate	0.49	0.69	1.10	1.70	3.20
Testicule	0.059	0.07	0.11	0.19	0.36
Thyroïde	0.05	0.065	0.11	0.18	0.35
Utérus	0.08	0.10	0.16	0.26	0.48
Autres tissus	0.062	0.075	0.12	0.19	0.37
Dose efficace (mSv/MBq)	0.15	0.19	0.29	0.45	0.86

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 40 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 6 mSv. Pour une activité administrée de 40 MBq, la dose de rayonnement à l'organe cible (surrénales) est de 6,8 mGy et les doses de rayonnement aux organes critiques sont : foie 33,2 mGy, paroi de la vessie 23,6 mGy, rate 19,6 mGy et 33,2 mGy, glandes salivaires 9,2 mGy.

Les données ci-dessus sont valables pour un profil pharmacocinétique normal. En particulier lorsque la fonction rénale est altérée, en raison d'une maladie ou d'un traitement antérieur, la dose efficace et la dose de rayonnement délivrée aux organes (notamment aux os, à la moelle rouge et aux poumons) peuvent être considérablement augmentées.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Mesure de la pureté radiochimique :

La pureté radiochimique de l'iobenguane [¹³¹I] peut être déterminée par chromatographie liquide haute performance sur une colonne de gel de silice (5 µm), 0,25 mx 4 mm, et une élution isocratique avec un mélange de solution de nitrate d'ammonium (8%) : ammoniac dilué : méthanol (1 : 2 : 27). La détection des pics se fait par l'utilisation d'un détecteur de radioactivité approprié et par spectrophotométrie ultraviolette à 254 nm. Les pics sont identifiés par référence à des solutions standard d'iodure de sodium (1 mg/ml) et de sulfate d'iobenguane (0,2 mg/ml).