

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain 74 MBq/ml solución inyectable.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 74 MBq de iobengano (<sup>123</sup>I) en la fecha y hora de calibración.

El rango de actividad por vial oscila entre 74 MBq y 370 MBq en la fecha y hora de calibración.

El yodo-123 decae a telurio-123 estable con un periodo de semidesintegración de 13,2 horas, mediante captura electrónica. La radiación emitida más importante es radiación gamma de 159 KeV con una abundancia del 83,6%.

#### **Excipientes:**

1 ml de solución inyectable contiene 0,5 mg de sulfato de 3-yodobencilguanidina.

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain. 74 MBq/ml solución inyectable está indicado para las siguientes indicaciones:

- Localización gammagráfica de tumores originados en tejidos que derivan embriológicamente de la cresta neural. Estos son feocromocitomas, paragangliomas, quemodectomas y ganglioneuromas.
- Detección, estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento de los neuroblastomas.
- Evaluación de la captación del iobengano en feocromocitomas, neuroblastomas, tumores carcinoides y carcinoma medular de tiroides. La sensibilidad para la visualización diagnóstica difiere según la patología (véase apartado 5.2.).
- Estudios funcionales de la médula suprarrenal (hiperplasia) y del miocardio (inervación simpática).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos:

La actividad recomendada para un adulto de 70 kg de peso es de 80 a 200 MBq administrada mediante inyección intravenosa lenta o perfusión. Puede estar justificada la administración de una dosis mayor.

Si es necesario, el volumen a administrar puede aumentarse mediante dilución (véase apartado 6.6.)

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):

No se requiere un esquema de dosificación especial.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):

- Población pediátrica menor de 6 meses de edad: 4 MBq por kg de peso corporal (máxima actividad a administrar: 40 MBq).
- Población pediátrica entre 6 meses y 2 años: 4 MBq por kg de peso corporal (mínima actividad a administrar: 40 MBq).
- Población pediátrica mayor de 2 años: debe administrarse una fracción de la actividad recomendada para los adultos en función del peso corporal. Las dosis recomendadas son las siguientes:

Peso	Actividad
3 kg	20 MBq
4 kg	28 MBq
6 kg	38 MBq
8 kg	46 MBq
10 kg	54 MBq

Peso	Actividad
15 kg	76 MBq
20 kg	92 MBq
25 kg	110 MBq
30 kg	124 MBq

Peso	Actividad
35 kg	140 MBq
40 kg	152 MBq
45 kg	162 MBq
50 kg	176 MBq

Forma de administración

**74 MBq/ml solución inyectable y exploración diagnóstica**

Ver apartado “Preparación del paciente” en la sección 4.4.

Este medicamento debe ser administrado exclusivamente por personal autorizado (ver apartado “Advertencias generales” en la sección 4.4.).

La inyección de MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain debe ser administrada por vía intravenosa lenta durante varios minutos.

Las imágenes gammagráficas de cuerpo entero en proyección anterior y posterior y/o las imágenes localizadas apropiadas y/o las imágenes de SPECT se obtienen 24 horas después de la administración de iobengano (<sup>123</sup>I). Estas proyecciones pueden repetirse después de 48 horas.

Para instrucciones detalladas sobre la correcta administración/uso de MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain, ver sección 6.6.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Indicación de la exploración**

Para todos los pacientes: la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis posible de radiación recibida por el paciente.

En pacientes con disminución de la función renal: se requiere una indicación muy cuidadosa, ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

## Preparación del paciente

Debe interrumpirse la administración de fármacos que se sabe o se espera que reduzcan la captación del iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ) antes de administrarlo (generalmente cuatro períodos de semidesintegración biológicos).

Debe iniciarse el bloqueo tiroideo 24 - 48 horas antes de administrar el iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ) y continuar durante al menos 3 días. El bloqueo con perclorato de potasio se consigue administrando aproximadamente 400 mg/día. El bloqueo con yoduro de potasio, yodato de potasio o solución de Lugol debe efectuarse con una cantidad equivalente a 100 mg de yodo/día.

La captación del iobenguano por los gránulos cromafines podría teóricamente provocar una rápida secreción de noradrenalina, lo que puede inducir una crisis hipertensiva. Esto requiere que el paciente sea monitorizado constantemente durante la administración del fármaco. El iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ) debe administrarse lentamente (emplear al menos un minuto para la administración de la dosis al paciente).

## Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y Uso de Radiofármacos.

## Advertencias relacionadas con los excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Población pediátrica

Debe tenerse en cuenta que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos (ver sección 11. “Dosimetría”).

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los siguientes fármacos prolongan o reducen la captación del iobenguano en los tumores de la cresta neural:

1. El nifedipino prolonga la retención de iobenguano.
2. Se ha observado una disminución de la captación de iobenguano en regímenes terapéuticos con administración de los siguientes fármacos:
  - Antihipertensivos como la reserpina, labetalol y los bloqueantes de los canales del calcio (diltiazem, nifedipino, verapamilo)
  - Agentes simpaticomiméticos (presentes en los descongestionantes nasales, tales como la fenilefrina, efedrina o fenilpropanolamina)
  - Cocaína
  - Antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y sus derivados, y la imipramina y sus derivados
  - Fenotiacina

La administración de estos fármacos debe interrumpirse antes de la administración de iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) (generalmente durante cuatro períodos de semidesintegración biológicos que son necesarios para su completa eliminación).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, deben buscarse siempre indicios sobre un posible embarazo. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse que está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda, es fundamental que la exposición a la radiación sea la mínima necesaria para obtener la información clínica deseada. Debe considerarse la posibilidad de realizar técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes.

##### Embarazo

Los procedimientos con radionucleidos llevados a cabo en mujeres embarazadas suponen además dosis de radiación para el feto. MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) Curium Pharma Spain no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario o cuando el beneficio para la madre supere el riesgo del feto.

##### Lactancia

Antes de administrar MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) Curium Pharma Spain a una madre que está amamantando a su hijo/a, debe considerarse la posibilidad de retrasar razonablemente la exploración hasta que la madre haya suspendido la lactancia y plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más adecuado, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si la administración durante la lactancia es inevitable, la lactancia debe suspenderse durante 3 días tras la administración de MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) Curium Pharma Spain y desecharse la leche extraída durante ese periodo. Debe considerarse la posibilidad de extraer leche antes de la administración de MIBG ( $^{123}\text{I}$ ) Curium Pharma Spain y almacenarla para su uso posterior. La lactancia puede reanudarse cuando el nivel de radiactividad en la leche materna no suponga una dosis de radiación para el hijo/a superior a 1 mSv.

##### Fertilidad

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Para todos los pacientes: la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del objetivo médico esperado, obtenido con la mínima dosis posible de radiación recibida por el paciente.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. La probabilidad de que se produzcan estas reacciones es baja debido a las bajas dosis de radiación recibidas. Después de la administración de la máxima actividad recomendada de este producto, la dosis efectiva es de aproximadamente 2,6 mSv.

En pacientes con disminución de la función renal: se requiere una indicación muy cuidadosa, ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

##### Reacciones adversas

Cuando se administra el fármaco demasiado rápido pueden producirse, ya sea durante o inmediatamente

después de la administración, trastornos del sistema nervioso y vascular (palpitaciones, disnea, sensación de calor, hipertensión transitoria y calambres abdominales). Estos síntomas desaparecen en un periodo de una hora.

Se han encontrado reacciones adversas raras: trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (enrojecimiento, urticaria), trastornos gastrointestinales (náuseas), trastornos del sistema inmunológico (escalofríos y otros síntomas de reacciones anafilactoides).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **Población pediátrica**

Debe tenerse en cuenta que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos (ver sección 11. “Dosimetría”).

### **4.9. Sobredosis**

Es poco probable que ocurra una sobredosis debido a la naturaleza del radioisótopo y la cantidad de iobenguano presente.

El efecto de una sobredosis de iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ) se debe a la liberación de adrenalina. Este efecto es de corta duración y requiere medidas de soporte destinadas a reducir la presión arterial. Se debe inyectar inmediatamente un agente bloqueante alfa-adrenérgico de acción rápida (fentolamina) seguido de un beta-bloqueante (propranolol).

En el caso de administración accidental de una sobredosis de iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ), la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse aumentando la eliminación corporal del radionucleido, en la medida de lo posible, mediante diuresis forzada y vaciamiento frecuente de la vejiga.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos para la detección de tumores, código ATC: V09IX01.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El iobenguano ( $^{123}\text{I}$ ) es una aralquilguanidina radioyodada. Su estructura contiene el grupo guanidina de la guanetidina unido a un grupo bencilo en el que se ha introducido yodo. Al igual que la guanetidina, las aralquilguanidinas son agentes bloqueantes de las neuronas adrenérgicas. Debido a la similitud funcional entre las neuronas adrenérgicas y las células cromafines de la médula suprarrenal, el iobenguano se localiza preferentemente en la médula de las glándulas suprarrenales. También se localiza en el miocardio.

De las diferentes aralquilguanidinas, el iobenguano es la sustancia preferida debido a su menor captación hepática y mayor estabilidad in vivo, lo que provoca menor captación tiroidea del yoduro liberado.

El transporte del iobenguano a través de las membranas de las células que se originan en la cresta neural es un proceso activo cuando la concentración del fármaco es baja (como a las dosis diagnósticas). El mecanismo de

captación puede inhibirse por la captación de inhibidores tales como la cocaína o la desmetilimipramina.

Después de la captación, un mecanismo activo transfiere al menos una fracción del iobengano intracelular a los gránulos de almacenamiento de las células.

El patrón de distribución del iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) incluye captación inicial rápida en el hígado (33% de la dosis administrada) y mucho menor en los pulmones (3%), miocardio (0,8%), bazo (0,6%) y en las glándulas salivales (0,4%). La captación del iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) en las glándulas suprarrenales normales (médula suprarrenal) permite visualizarlas. Las glándulas suprarrenales hiperplásicas presentan una captación elevada.

La sensibilidad del iobengano ( $^{123}\text{I}$ ) para la visualización diagnóstica de los feocromocitomas y los neuroblastomas es aproximadamente del 90%, tumores carcinoides del 70% y carcinomas medulares de tiroides solamente del 35%.

El iobengano es principalmente excretado de forma inalterada por los riñones. Del 70 al 90% de la dosis administrada se recupera en la orina en 4 días. Los siguientes productos de descomposición metabólica se han recuperado en la orina: yoduro ( $^{123}\text{I}$ ), ácido meta-yodohipúrico ( $^{123}\text{I}$ ), hidroxí-yodobencilguanidina ( $^{123}\text{I}$ ) y ácido meta-yodobenzoico ( $^{123}\text{I}$ ). Estas sustancias representan aproximadamente entre el 5 y el 15% de la dosis administrada.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Una dosis de 20 mg/kg es letal en perros. Niveles de dosis inferiores (14 mg/kg) producen signos clínicos transitorios de toxicidad. Administraciones repetidas de 20 a 40 mg/kg por vía intravenosa a ratas originan signos de toxicidad clínica grave. Administraciones repetidas de 5 a 20 mg/kg por vía intravenosa producen efectos, incluyendo distrés respiratorio, pero el único efecto a largo plazo es un ligero aumento en el peso del hígado y del corazón. Administraciones repetidas de 2,5 a 10 mg/kg a perros originan efectos clínicos, incluyendo aumento de la presión arterial y anomalías en el ritmo cardíaco y en la propagación del pulso cardíaco, pero todos estos signos fueron de tipo transitorio.

Con los sistemas de ensayo utilizados no se pudieron demostrar efectos mutagénicos. No se han publicado estudios sobre los efectos carcinogénicos del iobengano.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato  
Ácido gentísico  
Citrato de sodio  
Sulfato de cobre pentahidrato  
Sulfato de estaño (II)  
Agua para inyección

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No es compatible su dilución con soluciones de cloruro de sodio porque la presencia del ión cloruro puede causar in vitro la liberación del yodo radiactivo.

### **6.3. Periodo de validez**

20 horas a partir de la fecha y hora de calibración.

La fecha y hora de caducidad se indican en el embalaje exterior y en cada envase.

El producto no debe utilizarse después de la fecha y hora de caducidad indicadas en la etiqueta.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

El producto debe conservarse a temperatura entre 15°C y 25°C antes de abrir el envase por primera vez.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain se suministra en viales monodosis de vidrio neutro tipo I de la Ph. Eur. de 10 ml, sellados con tapón de bromobutilo y con sobresello de aluminio.

Un vial contiene entre 1 ml y 5 ml de solución inyectable, que corresponden a un rango de actividad entre 74 MBq y 370 MBq en la fecha y hora de calibración.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los residuos radiactivos deben eliminarse conforme a la normativa nacional e internacional vigente.

La eliminación del material no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas.

El envase no debe abrirse. Tras desinfectarse el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso con blindaje protector adecuado y agujas estériles de un solo uso. Este medicamento puede diluirse con agua para inyección o una solución de glucosa en agua al 5% para incrementar el volumen y facilitar su administración.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Curium Pharma Spain S.A.  
Avenida Doctor Severo Ochoa, nº 29, 3º-2  
28100, Alcobendas, Madrid

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68724.

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Abril22/mayo/ 2007

Fecha de la última renovación: 22/mayo/2012

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2016

## DOSIMETRÍA

La siguiente tabla muestra la dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación nº 80 de la *International Commission on Radiological Protection Radiation (ICRP)* titulada “Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals” Addendum 2 de la publicación 53 de la ICRP:

Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)					
Órgano	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas adrenales	0,017	0,022	0,032	0,045	0,071
Vejiga	0,048	0,061	0,078	0,084	0,15
Superficies óseas	0,011	0,014	0,022	0,034	0,068
Cerebro	0,0047	0,006	0,0099	0,016	0,029
Mamas	0,0053	0,0068	0,011	0,017	0,032
Vesícula biliar	0,021	0,025	0,036	0,054	0,10
Tracto gastrointestinal					
Estómago	0,0084	0,011	0,019	0,030	0,056
Intestino delgado	0,0084	0,011	0,018	0,028	0,051
Colon	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,052
(Intestino grueso ascendente)	0,0091	0,012	0,020	0,033	0,058)
(Intestino grueso descendente)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,043)
Corazón	0,018	0,024	0,036	0,055	0,097
Riñones	0,014	0,017	0,025	0,036	0,061
Hígado	0,067	0,087	0,13	0,18	0,33
Pulmones	0,016	0,023	0,033	0,049	0,092
Músculos	0,0066	0,0084	0,013	0,020	0,037
Esófago	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Ovarios	0,0082	0,011	0,016	0,025	0,046
Páncreas	0,013	0,017	0,026	0,042	0,074
Médula ósea roja	0,0064	0,0079	0,012	0,018	0,032
Piel	0,0042	0,0051	0,0082	0,013	0,025
Bazo	0,020	0,028	0,043	0,066	0,12
Testículos	0,0057	0,0075	0,012	0,018	0,033
Timo	0,0068	0,0088	0,013	0,021	0,037
Tiroides	0,0056	0,0073	0,012	0,019	0,036
Útero	0,010	0,013	0,020	0,029	0,053
Resto del organismo	0,0067	0,0085	0,013	0,020	0,037
<b>Dosis efectiva (mSv/MBq)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>	<b>0,037</b>	<b>0,068</b>

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 200 MBq de MIBG (<sup>123</sup>I) Curium Pharma Spain es de 2,6 mSv (para un adulto de 70 kg de peso).

Los datos presentados en la tabla superior son válidos en condiciones farmacocinéticas normales. Cuando la función renal está alterada por una enfermedad o un tratamiento previo, puede que aumente la dosis efectiva y la dosis de radiación recibida por los órganos.

## INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.