

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Norcholestérol iodé (¹³¹I), CIS bio international, solution injectable
[Référence: NORCHOL-131]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

6-iodométhylnorcholestérol (¹³¹I) : 7,5 à 15 MBq/mL à la date de calibration correspondant à 0,9 à 1,2 mg/mL

Excipients : éthanol, alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

Propriétés physiques de l'iode-131:

L'iode-131 est obtenu par fission d'uranium-235 ou par bombardement neutronique de tellure stable. La période de l'iode-131 est de 8,04 jours. Il décroît en xénon-131 stable avec émission de rayonnement gamma de 364 keV (81 %), 637 keV (7,3 %) et 284 keV (6,0 %) et de rayonnement bêta-moins d'énergie maximale 606 keV.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution incolore ou jaune pâle, limpide ou légèrement trouble, de pH compris entre 3,5 et 8,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

1. Exploration fonctionnelle des glandes surrénales.

En général avant la réalisation de la scintigraphie, les propriétés morphologiques des glandes surrénales (situation, taille) sont étudiées par tomodensitométrie et par échographie. De même, le diagnostic du dysfonctionnement surrénalien (hypercorticisme, hyperaldostéronisme ou hyperandrogénisme) est établi au vu des résultats des dosages hormonaux. La scintigraphie permet de préciser la localisation du tissu hyperfonctionnel (hyperplasie diffuse ou adénome).

2. Diagnostic différentiel entre une atteinte métastatique des surrénales (zone "froide") et une hyperplasie bénigne des surrénales chez les malades atteints de cancer.

3. Localisation de structures fonctionnelles résiduelles dans le cadre d'un hypercorticisme après une surrénalectomie ou détection d'une structure endocrinienne ectopique.

4. Dépistage et suivi de tumeurs des glandes surrénales sans dysfonctionnement hormonal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez un malade de 50 à 60 kg, l'activité d'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) recommandée est de 20 MBq et ne doit pas dépasser 40 MBq. Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé chez le sujet âgé. De manière générale, l'administration du produit est contre-indiquée chez l'enfant. Néanmoins, si l'administration du produit dans le cadre d'explorations diagnostiques chez des individus âgés de moins de 18 ans est nécessaire, il convient d'évaluer avec soin les risques et les bénéfices attendus, et un ajustement posologique sera effectué.

L'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) est administré uniquement par injection intraveineuse. Le produit sera injecté lentement, en 30 secondes au moins, afin de minimiser le risque d'apparition d'effets indésirables. Il convient de veiller particulièrement à éviter toute extravasation du produit. En cas d'hyperaldostéronisme ou d'hyperandrogénisme, il peut être nécessaire d'inhiber la fixation du produit radiopharmaceutique par les tissus normaux en administrant de la dexaméthasone (à raison de 1 mg 4 fois par jour) pendant 7 jours avant l'injection du produit radiopharmaceutique et ce traitement sera poursuivi pendant la période d'enregistrement des images.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse.
- Prématurés et nouveaux-nés.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce produit est un médicament radiopharmaceutique.

Les produits radiopharmaceutiques ne peuvent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

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

Précautions d'emploi

Il convient de prévenir une fixation thyroïdienne de l'iode libéré à partir de la molécule radioiodée. L'inhibition de cette fixation thyroïdienne doit être mise en route quelques heures avant l'administration du produit radiopharmaceutique et sera poursuivie pendant au moins 7 jours. L'inhibition de la fixation thyroïdienne peut être réalisée par l'administration de perchlorate de potassium à raison de 400 mg/jour environ. L'inhibition de la fixation thyroïdienne par l'iodure de potassium ou le Lugol en solution sera réalisée à des posologies équivalentes à 100 mg d'iode/jour. La présence de conjugués du produit radiopharmaceutique ou de ses métabolites dans l'intestin (après une étape d'accumulation hépatique suivie d'une excrétion par voie biliaire) peut compromettre la qualité des résultats de l'examen diagnostique en raison d'une activité parasite au niveau intestinal. Il est donc recommandé d'administrer un laxatif: l'administration quotidienne de bisacodyl (DCI) pendant toute la période d'enregistrement des images constitue la procédure de choix car l'activité de ce médicament se limite à une modification de la motricité colique sans exercer d'incidence sur le cycle entérohépatique du produit radiopharmaceutique.

La présence d'éthanol (80 mg/mL, soit au maximum 430 mg / unité de prise), dans le produit radiopharmaceutique, peut rendre dangereuse l'administration de ce médicament chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. L'éthanol peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments.

La présence d'alcool benzylique (9,4 mg/mL ; soit au maximum 55 mg/ unité de prise) peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les enfants de moins de trois ans.

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

D'une manière générale, les traitements concomitants par des médicaments présentant une activité pharmacologique vis-à-vis du cortex surrénalien modifient considérablement la fixation de l'iodométhylnorcholestérol (¹³¹I). Il est donc nécessaire de sevrer le malade des médicaments suivants pendant au moins 48 heures avant l'administration du produit radiopharmaceutique:

+ Contraceptifs oraux

+ **Inhibiteurs de la biosynthèse des corticoïdes:** le mitotane (DCI) (o-p'.DDD), le kétoconazole (DCI), la métyrapone (DCI), l'aminoglutéthimide (DCI),

+ **Corticoïdes**, y compris les corticoïdes synthétiques tels que la dexaméthasone (DCI),

+ **Diurétiques** dont le mécanisme d'action fait intervenir le cortex surrénalien, tels que la spironolactone (DCI).

Si l'indication de l'exploration diagnostique concerne l'éventualité d'un adénome sécrétant de l'aldostérone, le traitement par la spironolactone devra être arrêté pendant au moins 6 semaines avant le début de l'examen. Les hypocholestérolémiantes sont susceptibles de majorer la fixation et on doit donc en tenir compte dans l'interprétation des résultats de l'examen.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de doses à visée diagnostique d'iodométhylnorcholestérol (¹³¹I) est proscrite chez la femme enceinte.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à la femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes doivent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Tout retard de règle doit faire envisager l'existence d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en cours d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer dans le cas contraire que le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié compte tenu de l'éventuel passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration en est indispensable, l'allaitement doit être arrêté. L'allaitement sera repris lorsque l'activité dans le lait ne risque pas d'entraîner une dose de radiation pour l'enfant supérieure à 1 mSv.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

L'administration intraveineuse d'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) peut provoquer des réactions indésirables de type anaphylactique. La symptomatologie est la même que celle observée au cours d'une réaction d'hypersensibilité en l'absence de preuve d'une sensibilisation antérieure. Les symptômes de la réaction anaphylactoïde sont généralement de faible intensité (rougeur et sensation de chaleur, urticaire, nausées, hypotension) mais des signes plus sévères tels qu'une bronchoconstriction ou un collapsus peuvent être observés. La réaction anaphylactoïde apparaît généralement de façon immédiate au décours de l'administration mais la possibilité d'une apparition plus tardive (15 minutes après l'injection intraveineuse) ne peut être exclue. Le matériel nécessaire à l'administration d'anti-histaminiques, de corticoïdes et, éventuellement, d'adrénaline doit être à portée de main. Il convient d'éviter l'extravasation du produit radiopharmaceutique car celle-ci peut entraîner des réactions tissulaires locales.

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée.

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Pour la plupart des examens de médecine nucléaire, utilisés à des fins diagnostiques, la dose de radiations délivrée (E: dose efficace) est inférieure à 20 mSv. L'utilisation d'activités supérieures, en tomoscintigraphie par exemple, se justifie dans certaines circonstances cliniques.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de méthode connue permettant de limiter les effets d'un surdosage accidentel en iodométhylnorcholestérol (^{131}I).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

L'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) est un analogue du cholestérol: son devenir métabolique est identique à celui du cholestérol jusqu'à l'étape d'accumulation active au niveau des surrénales mais il ne participe pas à la biosynthèse hormonale.

Classe pharmacothérapeutique: **Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, dérivés de l'iode-131,**

Code ATC: **V09XA01.**

Aux doses utilisées dans les explorations diagnostiques, l'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Moins de 1 % de la dose administrée d'iodométhylnorcholestérol (¹³¹I) s'accumule dans les glandes surrénales. La majeure partie de cette fixation se déroule au cours des premières 48 heures après l'administration. Une partie de la quantité fixée par les surrénales fait l'objet d'un ou de plusieurs cycles entérohépatiques. Le produit est éliminé par voies rénale et fécale (à raison d'environ 1/3 de la dose administrée pour chacune de ces voies en 9 jours).

A ce stade, l'organisme retient encore 1/3 de la dose: cette quantité se distribue essentiellement de façon diffuse mais 2 % sont retrouvés au niveau du foie. Même en faisant appel à une inhibition efficace de la fixation thyroïdienne, il existe toujours un certain degré de captation thyroïdienne.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de l'iodométhylnorcholestérol (¹³¹I) a été étudiée chez la souris. Jusqu'à une dose de 1000 mg/kg de poids corporel, l'administration intrapéritonéale n'entraîne pas d'effet toxique. Chez l'homme, la dose maximale par voie intraveineuse est de 0,2 mg/kg de poids corporel (conformément au niveau le plus bas d'activité spécifique proposé dans la monographie de la Pharmacopée Européenne). Il n'existe pas d'étude de la toxicité subaiguë de l'iodométhylnorcholestérol et il en est de même pour les effets mutagènes, cancérogènes et sur la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol, polysorbate 80, alcool benzylique, eau pour préparations injectables.

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

14 jours après la date de fabrication.

Après premier prélèvement, conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 8 heures au maximum.

Ne pas utiliser le produit au-delà de la date indiquée sur l'étiquette du flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au congélateur à une température inférieure ou égale à -18°C.

Le produit est livré à l'état congelé dans un emballage réfrigéré contenant de la neige carbonique. A la réception, le produit doit être conservé à une température inférieure ou égale à -18°C. Si le produit est décongelé à la réception, il ne doit être ni utilisé ni recongelé.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre étiré, incolore, de type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 37 à 74 MBq à la date de calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Avant l'utilisation, le conditionnement, le pH, la concentration radioactive et le spectre gamma doivent être vérifiés.

La pureté radiochimique est au minimum égale à 85%. L'activité due à l'iode-131 sous forme d'iodure n'est pas supérieure à 5%.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée.

Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles à usage unique.

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 des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

CIS BIO INTERNATIONAL

RN 306 - SACLAY

BP 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

- 34009 564 452 9 5 : 2 à 10 mL en flacon (verre).

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

17/07/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2009

11. DOSIMETRIE

Selon la publication 80 de l'ICRP (Commission Internationale pour la Protection Radiologique), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes:

Organe	DOSES ABSORBEES PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Thyroïde	29	47	73	170	320
Surrénales	3,5	5,3	7,7	11	16
Foie	1,1	1,5	2,3	3,4	6,5
Vésicule biliaire	0,47	0,58	0,91	1,4	2,5
Pancréas	0,43	0,55	0,87	1,4	2,6
Intestin grêle	0,40	0,51	0,81	1,3	2,5
Paroi du colon ascendant	0,40	0,50	0,80	1,3	2,4
Surfaces osseuses	0,40	0,50	0,78	1,2	2,4
Ovaires	0,40	0,50	0,80	1,3	2,4
Utérus	0,40	0,50	0,81	1,3	2,4
Colon	0,40	0,49	0,79	1,3	2,5
Cœur	0,39	0,50	0,81	1,3	2,4
Reins	0,39	0,50	0,78	1,3	2,4
Estomac	0,39	0,48	0,77	1,2	2,3
Paroi du colon descendant	0,39	0,47	0,77	1,2	2,3
Vessie	0,38	0,47	0,74	1,2	2,2
Rate	0,37	0,48	0,76	1,2	2,3
Moelle rouge	0,37	0,46	0,72	1,1	2,2
Œsophage	0,36	0,47	0,75	1,2	2,4
Thymus	0,36	0,47	0,75	1,2	2,4
Poumons	0,36	0,47	0,74	1,2	2,3
Autres organes	0,35	0,44	0,72	1,2	2,2
Muscles	0,35	0,44	0,71	1,1	2,2
Testicules	0,33	0,42	0,67	1,1	2,1
Cerveau	0,32	0,41	0,68	1,1	2,1
Seins	0,31	0,39	0,63	1,0	2,0
Peau	0,29	0,37	0,60	0,99	1,9
Dose efficace (mSv/MBq)	1,8	2,9	4,4	9,6	18

Dans le cadre de l'utilisation de ce produit, l'administration d'une activité de 40 MBq entraîne une dose efficace de 72 mSv (chez un adulte).

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.