

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AdreView^{MC}

iobenguane (¹²³I) injectable

Solution pour injection intraveineuse

74 MBq/mL à l'étalonnage

Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique

GE Santé Canada Inc.
2300 Meadowvale Boulevard
Mississauga (Ontario)
L5N 5P9

Date d'approbation : 7 avril 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 171024

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT	16
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

AdreView^{MC}

iobenguane (¹²³I) injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1: Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement significatifs
Intraveineuse	Solution pour injection intraveineuse 74 MBq/mL à l'étalonnage	Alcool benzylique à 1 % v/v Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement .

DESCRIPTION

Caractéristiques physiques

L'iode 123 (¹²³I) est un radionucléide produit dans un cyclotron qui se désintègre en ¹²³Te par capture d'électrons et qui possède une demi-vie physique de 13,2 heures.

Tableau 2: Principales données relatives aux émissions par rayonnement de l'iode 123

Rayonnement	Niveau d'énergie (keV)	Abondance (%)
Gamma	159	83

Rayonnement externe

La constante de taux de kerma d'air de l'iode 123 est de $10,0 \times 10^{-18} \frac{\text{Gy m}^2}{\text{Bq s}}$ ^{a, b}. La première

épaisseur de demi-absorption du plomb de l'iode 123 est de 0,04 cm. La transmission relative de rayonnement émis par le radionucléide résultant de l'interposition de diverses épaisseurs de plomb est présentée au tableau 3 (*p. ex.*, l'usage d'une épaisseur de plomb de 2,16 cm diminuera l'exposition au rayonnement externe par un facteur d'environ 1 000).

Tableau 3: Réduction du kerma de collision dans l'air causé par le blindage en plomb*

Épaisseur en cm du blindage de plomb (Pb)	Réduction du kerma de collision dans l'air
0,04	0,5
0,13	10^{-1}
0,77	10^{-2}
2,16	10^{-3}
3,67	10^{-4}

* Calcul basé sur les coefficients d'atténuation et de transfert d'énergie tiré du rapport NISTIR 5632 du *National Institute of Standards and Technology*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Oncologie

AdreView^{MC} [iobenguane (¹²³I) injectable], un agent radiopharmaceutique utilisé pour la scintigraphie à rayons gamma, est indiqué pour la détection de phéochromocytomes et de neuroblastomes primaires ou métastatiques en complément d'autres examens diagnostiques radiologiques et de médecine nucléaire.

Cardiologie

AdreView est indiqué pour l'évaluation scintigraphique de l'innervation sympathique du myocarde. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou de classe III selon la classification de la NYHA (New York Heart Association) et présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 35 %, AdreView peut être utilisé en complément d'autres outils pour évaluer plus avant le risque de mortalité à partir de la mesure du rapport cœur/médiastin (rapport C/M).

CONTRE-INDICATIONS

AdreView^{MC} [iobenguane (¹²³I) injectable] est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce produit ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou à l'une des composantes de son récipient. Pour obtenir une liste complète des ingrédients et des composantes de conditionnement de ce produit, voir [Formes posologiques, composition et conditionnement](#).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé ayant les compétences requises pour utiliser des substances radioactives prescrites à des humains.

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées suivant l'administration d'AdreView, c'est pourquoi des mesures doivent être prises avant l'administration

d'AdreView pour traiter d'éventuelles réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité.

AdreView contient de l'alcool benzylique. Une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique a été associée à des effets toxiques (hypotension, acidose métabolique grave, détérioration neurologique et respiration haletante), en particulier chez les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance. Les nourrissons doivent être observés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet toxique causé par l'alcool benzylique suivant l'administration d'AdreView.

Généralités

Le produit ne doit être administré que sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible qu'en présence d'équipements diagnostiques et thérapeutiques adéquats et facilement accessibles.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé ou administré que par des personnes autorisées dans un environnement clinique spécialement désigné. La réception, l'entreposage, l'utilisation, le transfert et l'élimination de ce produit sont soumis à la réglementation et/ou aux licences appropriées des organismes locaux officiels compétents.

Comme pour toute matière radioactive, il faut s'assurer de prendre les mesures nécessaires pour réduire au minimum l'exposition au rayonnement des patients et des travailleurs de l'énergie atomique, conformément au principe ALARA (*As Low As Reasonably Achievable* ou niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées suivant l'administration d'AdreView, Avant d'administrer ce produit, on doit interroger le patient afin de savoir s'il a des antécédents de réaction à l'iode ou de réaction à un agent de contraste ou à d'autres produits contenant de l'iode. Dans l'éventualité où un patient est connu ou fortement soupçonné d'être hypersensible à l'un des produits mentionnés ci-dessus, la décision d'administrer AdreView doit être fondée sur l'évaluation des bienfaits attendus par rapport aux risques potentiels de réaction d'hypersensibilité. C'est pourquoi des mesures doivent être prises avant l'administration d'AdreView pour traiter d'éventuelles réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité.

Risque d'effets toxiques de l'alcool benzylique chez les nourrissons

AdreView contient de l'alcool benzylique à une concentration de 10,3 mg/mL. L'alcool benzylique a été associé à un « syndrome de halètement » mortel chez les nourrissons prématurés et de faible poids à la naissance. Une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique a été associée à des effets toxiques (hypotension, acidose métabolique sévère, détérioration neurologique et respirations haletantes), en particulier chez les nouveau-nés, et à une incidence accrue d'ictère nucléaire, en particulier chez

les nourrissons prématurés de faible poids. De rares cas de décès, en particulier chez les nourrissons prématurés, ont été associés à une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique; un tel problème ne se rencontre habituellement pas avec un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique comme AdreView.

Les nourrissons doivent être observés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet toxique causé par l'alcool benzylique suivant l'administration d'AdreView. L'innocuité et l'efficacité d'AdreView n'ont pas été établies chez les nouveau-nés (patients pédiatriques âgés de moins d'un mois).

Insuffisance rénale grave : Exposition accrue au rayonnement

AdreView est éliminé par filtration glomérulaire et n'est pas dialysable. La dose de rayonnement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave sera accrue en raison de l'élimination retardée du produit. La clairance retardée d'AdreView peut aussi réduire les rapports cible / bruit et diminuer la qualité des images scintigraphiques. Ces risques peuvent limiter le rôle d'AdreView dans l'évaluation diagnostique des patients atteints d'une insuffisance rénale grave. L'innocuité et l'efficacité d'AdreView n'ont pas été établies chez ces patients. Si un examen par AdreView s'avère nécessaire pour un patient cancéreux atteint d'insuffisance rénale grave, on doit envisager d'obtenir d'autres images après 48 heures afin d'améliorer la qualité d'image. On ne dispose d'aucune donnée pour établir la validité des mesures quantitatives de l'activité cardiaque (rapport C/M) chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. On ne peut donc pas recommander l'obtention d'images du cœur après un intervalle supérieur à 4 heures.

Accumulation dans la thyroïde

Le fait de ne pas bloquer le captage thyroïdien de l'iode 123 peut entraîner un risque accru de néoplasie de la thyroïde à long terme. On doit administrer un agent bloquant le captage thyroïdien avant AdreView (voir [Posologie et administration](#)).

Risques associés au sevrage de médicaments concomitants

Comme bon nombre de médicaments peuvent interférer avec les images obtenues à l'aide d'AdreView, il importe de passer en revue les médicaments que le patient prend avant d'administrer AdreView, sans quoi les images obtenues pourraient ne pas être fiables. Lorsqu'un examen d'imagerie avec AdreView est essentiel aux soins cliniques, on envisagera le retrait de tout traitement médicamenteux appartenant aux catégories suivantes si cela ne comporte pas de risque : antihypertenseurs qui diminuent la quantité de norépinéphrine emmagasinée ou en inhibent la recapture (p. ex., la réserpine et le labétalol), antidépresseurs qui inhibent le fonctionnement des transporteurs de la norépinéphrine (p. ex., l'amitriptyline et ses dérivés, l'imipramine et ses dérivés, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et les amines sympathomimétiques (p. ex., la phényléphrine, la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine et l'éphédrine). On n'a pas établi depuis combien de temps le patient doit avoir cessé un traitement médicamenteux donné avant l'administration d'AdreView (voir [Interactions médicamenteuses](#)).

Oncologie

Les médicaments qui interfèrent avec le captage ou la rétention de la norépinéphrine peuvent réduire le captage d'AdreView dans les tumeurs neuroendocrines et entraîner des résultats d'imagerie faussement négatifs. Il faut, si les circonstances médicales le permettent, cesser la prise de ces médicaments avant l'administration d'AdreView et surveiller l'apparition de symptômes de sevrage potentiels cliniquement significatifs, en particulier chez les patients présentant des taux élevés de catécholamines circulantes et de leurs métabolites (voir [Interactions médicamenteuses](#)).

Cardiologie

Certains médicaments cardiovasculaires, pulmonaires et neuropsychiatriques interfèrent avec la scintigraphie effectuée avec AdreView (voir ci-dessus). On ne doit pas réaliser de scintigraphie à l'aide d'AdreView si l'interruption du traitement par ces médicaments comporte des risques qui l'emportent sur l'utilité de la scintigraphie. Dans le cadre des essais cliniques effectués, les patients n'étaient pas admissibles à la scintigraphie avec AdreView s'ils prenaient des médicaments appartenant aux catégories mentionnées ci-dessus et que les risques associés au retrait de leur traitement médicamenteux étaient inacceptables, ou s'ils n'étaient pas cliniquement stables (p. ex., douleur thoracique continue, instabilité hémodynamique ou arythmie cliniquement significative).

Résultats d'imagerie erronés causés par des affections touchant le système nerveux sympathique

Chez les personnes atteintes d'affections touchant le système nerveux sympathique (p. ex., les syndromes parkinsoniens comme la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée), le captage d'AdreView au niveau du cœur peut être diminué, indépendamment de la présence d'une cardiopathie.

Hypertension

Le pouls et la tension artérielle du patient doivent être évalués avant l'administration d'AdreView, puis toutes les 30 minutes. L'administration rapide d'AdreView peut augmenter la libération de la norépinéphrine contenue dans les granules chromaffines et provoquer un épisode transitoire d'hypertension artérielle. Avant d'administrer AdreView, assurez-vous que des mesures d'urgence cardiaque et des traitements antihypertenseurs sont facilement accessibles.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'hémisulfate d'ioberguane s'est révélé non mutagène *in vitro* lors du test de mutation bactérienne d'Ames et d'un test *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris. En outre, il a entraîné un résultat négatif au test des micronoyaux *in vivo* chez des rats.

Aucune étude à long terme chez des animaux ni étude chez des humains n'a évalué le potentiel carcinogène d'AdreView ou ses effets sur la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : Toutes les femmes en âge de procréer doivent être interrogées sur la

possibilité qu'elles soient enceintes. Un test de grossesse doit être envisagé si cela est indiqué sur le plan clinique. Les examens utilisant des agents radiopharmaceutiques, en particulier ceux de nature non urgente, doivent idéalement être effectués au cours des dix premiers jours suivant le début des menstruations chez les femmes en âge de procréer.

Tous les produits radiopharmaceutiques, y compris AdreView, peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus. On ne sait pas si AdreView nuit au fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte ou s'il altère la fonction de reproduction. Aucune étude sur la reproduction chez les animaux n'a été menée à ce jour avec AdreView.

AdreView ne doit être administré à une femme enceinte que lorsque cela est clairement nécessaire.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si AdreView est excrété dans le lait maternel. Si l'utilisation d'AdreView est jugée nécessaire chez une femme qui allaite, il faut aviser cette dernière de cesser d'allaiter durant six jours et de jeter tout lait maternel extrait. L'allaitement peut reprendre lorsque le taux de radioactivité totale dans le lait maternel n'expose pas le nourrisson à une dose de rayonnement supérieure à 1 mSv.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité d'AdreView ont été établies chez les patients âgés de 1 mois à 16 ans atteints d'un neuroblastome avéré ou soupçonné (voir [Essais cliniques](#)). L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 mois ni chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance cardiaque.

Gériatrie :

Oncologie

Les études cliniques sur AdreView n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ce groupe d'âge répond différemment au traitement comparativement aux sujets plus jeunes. L'expérience clinique ne fait état d'aucune différence entre la réponse des patients âgés et celle des plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé. La dose doit se situer généralement près de la limite inférieure de la plage posologique, et ce, en raison de la plus grande fréquence des cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

Cardiologie

Dans les études cliniques portant sur AdreView qui ont été effectuées auprès de sujets atteints d'une cardiopathie, 27 % des sujets étaient âgés de 65 à 74 ans et 17 %, de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre ces sujets et les sujets plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité, et, en dehors de ces études, l'expérience clinique ne fait état d'aucune différence entre la réaction des patients âgés et celle des plus jeunes, bien qu'on ne puisse pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés.

AdreView est excrété par les reins, ce qui explique le risque accru d'effets indésirables, l'augmentation de la dose de rayonnement et la fréquence accrue de résultats d'imagerie inexacts chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de leur fonction rénale, la prudence s'impose au moment de choisir la dose à administrer et d'interpréter les images. Il faut envisager d'évaluer la fonction rénale des patients âgés avant l'administration d'AdreView.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions médicamenteuses indésirables

Des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité ont été signalées. Des mesures thérapeutiques doivent être disponibles avant l'administration d'AdreView (voir [*MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité*](#)).

Réactions indésirables observées durant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observés durant les essais peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique. Ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur un autre produit.

Au cours de la période de développement clinique, 1 346 patients ont été exposés à AdreView, dont 251 patients présentant un phéochromocytome ou un neuroblastome avéré ou soupçonné, 985 patients atteints d'insuffisance cardiaque et 110 témoins. On a recherché la présence d'effets indésirables chez tous les patients durant les 24 heures suivant l'administration d'AdreView.

Oncologie

Aucune réaction indésirable grave n'a été observée durant l'étude clinique sur AdreView. L'âge moyen était de 49 ans (fourchette : 17 à 88 ans) chez les patients adultes et de 4 ans chez les patients pédiatriques (fourchette : 1 mois à 16 ans). Un peu moins de la moitié des patients étaient de sexe masculin. Les réactions indésirables étaient toutes d'intensité légère à modérée et principalement isolées (deux cas ou moins), notamment pour ce qui est des étourdissements, des éruptions cutanées, du prurit, des bouffées vasomotrices et des hémorragies au point d'injection.

Cardiologie

Aucun effet indésirable grave d'AdreView n'a été rapporté au cours des études cliniques. Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets étaient associés au site d'injection (1,3 %), y compris des hématomes, des érythèmes, de l'œdème et de la douleur. Les autres effets indésirables les plus courants étaient les bouffées vasomotrices (0,3 %), les douleurs thoraciques (0,3 %) et les céphalées (0,4 %). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère ou modérée.

Réactions médicamenteuses indésirables observés après la commercialisation

Étant donné que ces réactions post-commercialisation sont signalées de façon volontaire par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au produit.

De rares cas de réaction d'hypersensibilité ont été signalés après la commercialisation d'AdreView (voir [*MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité*](#)).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants peuvent interférer avec les résultats d'une scintigraphie avec AdreView: antihypertenseurs réduisant les concentrations de la norépinéphrine stockée, ou inhibant la recapture de la norépinéphrine (p. ex., la réserpine et le labétalol), antidépresseurs inhibant la fonction des transporteurs de la norépinéphrine (p. ex., l'amitriptyline et ses dérivés, l'imipramine et ses dérivés, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), amines sympathomimétiques (p. ex., la phényléphrine, la phénylpropanolamine, la pseudoéphédrine et l'éphédrine) et cocaïne. Les études cliniques n'ont pas été en mesure de déterminer spécifiquement quels médicaments peuvent entraîner des résultats d'imagerie inexacts, ou si tous les médicaments d'une même classe pharmacologique donnée présentent le même potentiel de produire des résultats d'imagerie inexacts. L'augmentation de la dose d'AdreView n'élimine pas les effets limitatifs potentiels de ces médicaments sur le captage d'AdreView. Avant d'administrer AdreView, le patient doit cesser de prendre (pendant au moins cinq demi-vies biologiques) les médicaments qui interfèrent ou qui pourraient interférer avec le captage de cet agent, selon la tolérance clinique. (Voir, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risques associés au sevrage de médicaments concomitants](#))

Aucune interaction avec les aliments, les plantes médicinales ou les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Inhibition thyroïdienne

Avant d'administrer AdreView chez un patient qui est exposé à un risque d'accumulation thyroïdienne d'iode 123 libre, il convient d'administrer des agents inhibiteurs tels qu'une solution orale d'iodure de potassium ou de lugol (équivalant à 100 mg d'iodure pour les adultes; la dose est ajustée en fonction du poids corporel chez les enfants) ou du perchlorate de potassium (400 mg pour les adultes; la dose est ajustée en fonction du poids corporel chez les enfants) afin d'inhiber le captage thyroïdien de l'iode 123. L'inhibiteur doit être administré au moins une heure avant la dose d'AdreView. L'inhibition de la thyroïde n'est pas nécessaire chez tous les patients, notamment chez ceux qui ont subi une thyroïdectomie ou qui ont une espérance de vie très limitée.

Préparation du patient

Avant d'administrer ce produit, on doit interroger le patient afin de savoir s'il a des antécédents de réaction à l'iode ou de réaction à un agent de contraste ou à d'autres produits contenant de l'iode.

Il faut encourager le patient à boire de grandes quantités de liquide afin de faciliter l'excrétion d'AdreView.

Il faut aussi encourager le patient à uriner avant de passer l'examen d'imagerie.

Le patient doit avoir cessé de prendre tout médicament pouvant interférer avec le captage d'AdreView (voir [Interactions médicamenteuses](#)).

Considérations posologiques

La dose du patient doit être évaluée par un système approprié de mesure de la radioactivité avant son administration.

Posologie

Adultes : la dose recommandée est de 370 MBq.

Patients pédiatriques : la dose doit être ajustée en fonction du poids corporel du patient, comme l'indique le tableau 4.

Tableau 4 : Préparation de la dose d'AdreView pour les patients pédiatriques*

Poids (kg)	Fraction de l'activité chez l'adulte	Dose pédiatrique d'AdreView (mCi)	Dose pédiatrique d'AdreView (MBq)
3	0,1	1	37
4	0,14	1,4	52
6	0,19	1,9	70
8	0,23	2,3	85,1
10	0,27	2,7	99,9
12	0,32	3,2	118,4
14	0,36	3,6	133,2
16	0,4	4	148
18	0,44	4,4	162,8
20	0,46	4,6	170,2
22	0,5	5	185
24	0,53	5,3	196,1
26	0,56	5,6	207,2
28	0,58	5,8	214,6
30	0,62	6,2	229,4
32	0,65	6,5	240,5
34	0,68	6,8	251,6
36	0,71	7,1	262,7
38	0,73	7,3	270,1
40	0,76	7,6	281,2
42	0,78	7,8	288,6
44	0,8	8	296
46	0,82	8,2	303,4
48	0,85	8,5	314,5
50	0,88	8,8	325,6
52	0,9	9	333
54	0,9	9	333
56	0,92	9,2	340,4
58	0,92	9,2	340,4
60	0,96	9,6	355,2
62	0,96	9,6	355,2
64	0,98	9,8	362,6
66	0,98	9,8	362,6
68	0,99	9,9	366,3

* En fonction d'une activité de référence pour un adulte, ajustée selon le poids corporel, conformément à la table proposée par le groupe de travail sur les soins pédiatriques de l'Association européenne de médecine nucléaire.

Administration

AdreView doit être administré lentement par injection intraveineuse dans une veine périphérique, durant 1 à 2 minutes.

Acquisition et interprétation des images - Oncologie

Acquisition de l'image : Commencer l'examen par une scintigraphie planaire du corps entier 24 ± 6 heures après l'administration d'AdreView. Une tomographie par émission monophotonique (TEMP) seule ou couplée à une tomодensitométrie peut être effectuée au besoin après la scintigraphie planaire, si les appareils sont disponibles.

Acquisition et interprétation des images - Cardiologie

Commencer l'examen par l'imagerie planaire antérieure du thorax 4 heures (± 10 minutes) après l'administration d'AdreView. Un collimateur basse énergie haute résolution est recommandé pour toutes les scintigraphies. La matrice recommandée pour les images planaire est de 128 x 128. La caméra doit être positionnée de façon à inclure dans le champ d'exploration tout le cœur et la plus grande partie possible du haut du thorax.

Une dose clinique de 10 mCi (370 MBq) permet également de réaliser une tomographie par émission monophotonique (TEMP), au besoin.

Estimation du rapport cœur/médiastin (C/M)

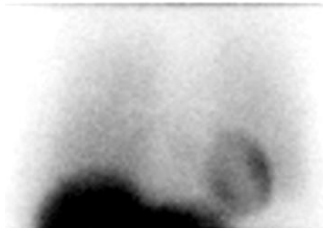
L'évaluation initiale des images du cœur avec AdreView consiste à localiser le captage de la radioactivité dans le cœur et à en examiner le parcours et l'intensité afin d'orienter l'évaluation quantitative (voir Étape 1 ci-dessous). L'évaluation quantitative du captage de la radioactivité se fait en fonction du rapport cœur/médiastin (C/M) sur les images planaires antérieures du thorax (voir Étape 2 ci-dessous).

Étape 1. Directives visuelles pour le captage cardiaque d'AdreView sur des images planaires antérieures du thorax

a. Normal :

Visualisation nette du myocarde ventriculaire gauche dans la partie inférieure gauche du thorax, avec captage plus important dans le cœur que dans les poumons et le médiastin adjacents (Figure 1).

Figure 1. Image planaire antérieure normale du thorax après l'administration d'AdreView



b. Anormal :

Captage cardiaque réduit de manière homogène ou hétérogène, avec visualisation floue ou absente du myocarde ventriculaire gauche. L'activité du cœur est habituellement inférieure ou égale à celle du poumon gauche adjacent (Figure 2a). Dans les cas extrêmes, on observe un captage faible ou absent d'AdreView dans la partie inférieure gauche du thorax (Figure 2b).

Figure 2. Images planaires antérieures anormales du thorax après administration d'Adreview : a) captage cardiaque réduit de manière hétérogène; b) absence de captage cardiaque

Figure 2a

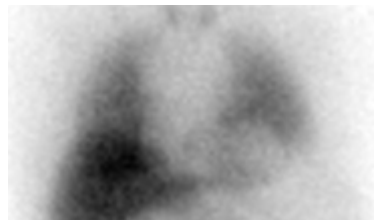


Figure 2b



Étape 2. Évaluation quantitative du captage d'AdreView par le cœur

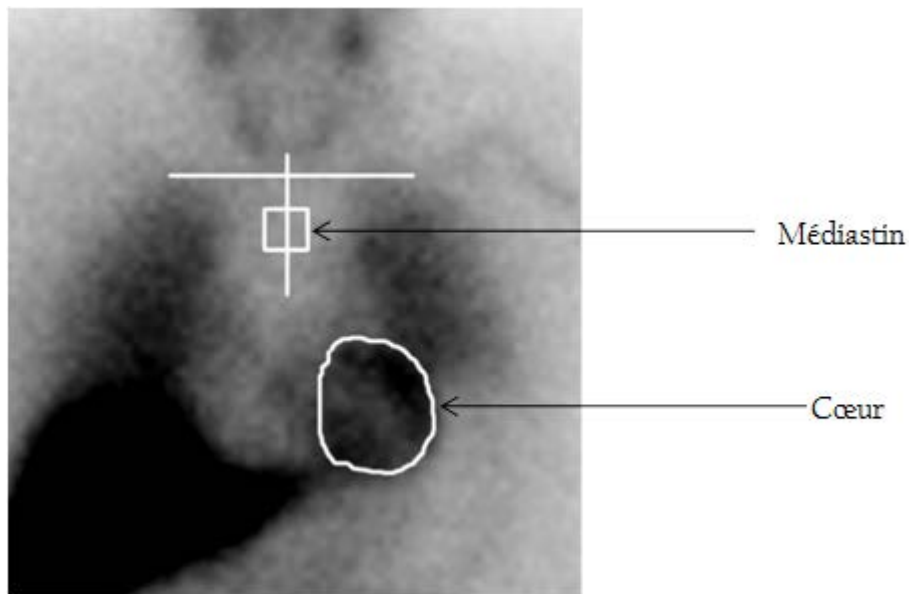
On détermine le rapport cœur/médiastin (C/M) obtenu à l'aide d'AdreView à partir de l'activité des régions d'intérêt du cœur (C) et du médiastin (M) qui est reproduite sur l'image planaire antérieure du thorax (figure 3), comme suit :

- (1) On trace le contour d'une région d'intérêt irrégulière qui définit la limite épicaudique du cœur. Si la limite épicaudique ne peut pas être définie parce que la majeure partie du myocarde n'est pas visualisé, on trace le contour de la région d'intérêt selon l'emplacement présumé du cœur, avec pour repères anatomiques la face interne de la partie inférieure des poumons gauche et droit.
- (2) On trace une ligne horizontale qui marque l'emplacement estimé de l'apex des poumons. Si la partie tout au haut de l'image n'englobe pas l'apex des poumons (à cause du champ d'exploration limité que permet une petite caméra gamma),

on trace cette ligne au sommet de l'affichage de l'image.

- (3) On trace une ligne verticale à égale distance environ des faces internes des poumons droit et gauche.
- (4) On examine le nombre de coups pour les 12 pixels qui longent la ligne verticale, à partir de 4 pixels plus bas que le point d'intersection avec la ligne horizontale tracée à l'étape 2, puis on repère le pixel ayant le moins de coups. Si deux pixels ou plus ont le même nombre de coups, on choisit le pixel situé le plus près du sommet.
- (5) En prenant pour centre le pixel choisi au point 4, on trace une région d'intérêt carrée de 7 x 7.
- (6) On calcule le rapport C/M en divisant les deux nombres suivants : le nombre de coups par pixel de l'entière région d'intérêt myocardique définie au point 1, par le nombre de coups par pixel de la région d'intérêt médiastinale de 7 x 7 déterminée au point 5.

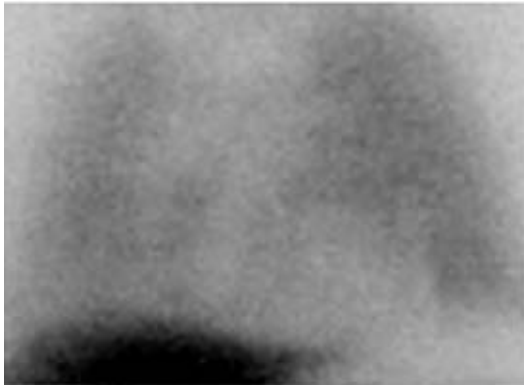
Figure 3. Illustration de la création de régions d'intérêt pour déterminer le rapport C/M



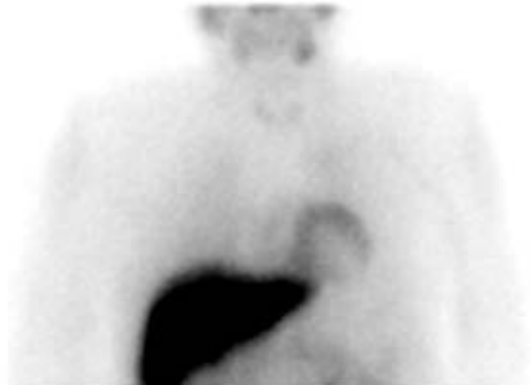
Étape 3. Interprétation du rapport cœur/médiastin (C/M) obtenu à l'aide d'AdreView

La plage attendue pour le rapport C/M obtenu à l'aide d'AdreView est de 1,0 à 2,4 (voir Études cliniques [14.2]).

Figure 4. Exemples d'images après l'administration d'AdreView à des sujets présentant un rapport C/M faible et un rapport C/M élevé



C/M=1.38



C/M=2.03

Mode de préparation et d'emploi

AdreView est offert sous forme de solution intraveineuse prête à l'emploi.

Le retrait d'une dose du flacon doit se faire dans des conditions aseptiques, notamment lors de la décontamination microbienne du bouchon de caoutchouc au moyen d'un désinfectant approprié.

Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Une fois retirée du flacon, la dose doit être entreposée à une température comprise entre 2 et 8° C et être utilisée en deçà d'un jour ouvrable.

DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT

Chez tous les groupes d'âge, l'organe le plus critique est le foie, suivi de la vessie. La dose de rayonnement absorbée dans la vessie peut être réduite grâce à une hydratation adéquate favorisant une évacuation fréquente.

La dose efficace chez les adultes est de 1,3E-02 mSv/MBq, ce qui résulte en une dose efficace de 4.8 mSv suivant l'administration d'une activité de 370 MBq.

Tableau 5 : Dosimétrie selon la publication 80 de l'ICRP^d

	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	1,7E-02	2,2E-02	3,2E-02	4,5E-02	7,1E-02
Vessie	4,8E-02	6,1E-02	7,8E-02	8,4E-02	1,5E-01
Surfaces osseuses	1,1E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,4E-02	6,8E-02
Cerveau	4,7E-03	6,0E-03	9,9E-03	1,6E-02	2,9E-02
Sein	5,3E-03	6,8E-03	1,1E-02	1,7E-02	3,2E-02
Vésicule biliaire	2,1E-02	2,5E-02	3,6E-02	5,4E-02	1,0E-01
Estomac	8,4E-03	1,1E-02	1,9E-02	3,0E-02	5,6E-02
Intestin grêle	8,4E-03	1,1E-02	1,8E-02	2,8E-02	5,1E-02
Côlon	8,6E-03	1,1E-02	1,8E-02	2,9E-02	5,2E-02
(Gros intestin proximal	9,1E-03	1,2E-02	2,0E-02	3,3E-02	5,8E-02)
(Gros intestin distal	7,9E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,3E-02	4,3E-02)
Cœur	1,8E-02	2,4E-02	3,6E-02	5,5E-02	9,7E-02
Reins	1,4E-02	1,7E-02	2,5E-02	3,6E-02	6,1E-02
Foie	6,7E-02	8,7E-02	1,3E-01	1,8E-01	3,3E-01
Poumons	1,6E-02	2,3E-02	3,3E-02	4,9E-02	9,2E-02
Muscles	6,6E-03	8,4E-03	1,3E-02	2,0E-02	3,7E-02
Esophage	6,8E-03	8,8E-03	1,3E-02	2,1E-02	3,7E-02
Ovaires	8,2E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,5E-02	4,6E-02
Pancréas	1,3E-02	1,7E-02	2,6E-02	4,2E-02	7,4E-02
Moelle rouge	6,4E-03	7,9E-03	1,2E-02	1,8E-02	3,2E-02
Peau	4,2E-03	5,1E-03	8,2E-03	1,3E-02	2,5E-02
Rate	2,0E-02	2,8E-02	4,3E-02	6,6E-02	1,2E-01
Testicules	5,7E-03	7,5E-03	1,2E-02	1,8E-02	3,3E-02
Thymus	6,8E-03	8,8E-03	1,3E-02	2,1E-02	3,7E-02
Thyroïde	5,6E-03	7,3E-03	1,2E-02	1,9E-02	3,6E-02
Utérus	1,0E-02	1,3E-02	2,0E-02	2,9E-02	5,3E-02
Organes restants	6,7E-03	8,5E-03	1,3E-02	2,0E-02	3,7E-02
Dose efficace (mSv/MBq)	1,3E-02	1,7E-02	2,6E-02	3,7E-02	6,8E-02

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de ce produit, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les manifestations majeures d'une surdose sont principalement liées à une exposition accrue au rayonnement, notamment le risque à long terme de néoplasies.

Les principaux effets d'une surdose d'iobenguane sont dus à la libération de norépinéphrine. Ces effets sont de courte durée et nécessitent des mesures de soutien visant à abaisser la tension artérielle. Selon la gravité de la surdose, l'injection rapide d'un alpha-bloquant adrénergique à courte durée d'action (phentolamine) suivi d'un bêta-bloquant (propranolol) peut être nécessaire.

Le patient doit être bien hydraté afin de favoriser un débit urinaire élevé. Aussi, il faut l'encourager à uriner fréquemment afin de réduire la dose de rayonnement absorbée dans la vessie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La structure de l'iobenguane est semblable à celle de la guanéthidine, un antihypertenseur, et à celle de la norépinéphrine (NE), un neurotransmetteur. L'iobenguane passe donc à peu près par les mêmes voies de captage et d'accumulation que la NE. L'iobenguane est capté par le transporteur de la NE dans les terminaisons nerveuses adrénergiques, puis est mis en réserve dans les vésicules présynaptiques de stockage. L'iobenguane s'accumule dans les tissus innervés par voie adrénergique, tels que la médullosurrénale, les glandes salivaires, le cœur, le foie, la rate et les poumons, ainsi que dans les tumeurs dérivées de la crête neurale. En marquant l'iobenguane à l'iode 123, il est possible d'obtenir des images scintigraphiques des organes et des tissus où s'accumule le produit radiopharmaceutique.

Pharmacodynamie

AdreView contient de petites quantités (microgrammes) d'iobenguane et n'est pas censé produire un effet pharmacodynamique important. Même si sa structure et sa fonction sont analogues à celles de la norépinéphrine, l'iobenguane ne présente que de faibles propriétés sympathomimétiques et une faible affinité de liaison avec les récepteurs adrénergiques. Cependant, l'administration rapide d'AdreView peut causer un déplacement précipité de la norépinéphrine contenue dans les granules de stockage intraneurales, ce qui entraîne des effets sympathomimétiques, tels que palpitations, hypertension transitoire, dyspnée et bouffées vasomotrices.

Pharmacocinétique

AdreView est rapidement éliminé du sang et s'accumule dans les tissus innervés par voie adrénergique. Le captage du produit est plus élevé dans les organes abondamment innervés par le système sympathique, par exemple le foie, la rate, le cœur, les poumons, les glandes surrénales et les glandes salivaires.

La majeure partie de la dose d'AdreView est excrétée sous forme inchangée par filtration glomérulaire. La phase initiale de la clairance est rapide, mais elle est suivie d'une phase lente au fur et à mesure que l'iobenguane est libéré des autres compartiments. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, 70 à 90 % de la dose administrée est récupérée sous forme inchangée dans l'urine au cours des quatre jours suivants. La majeure partie de la radioactivité résiduelle est récupérée dans l'urine sous la forme d'acide *m*-iodohippurique (MIHA), un métabolite radio-iodé (habituellement ≤ 10 %), et d'iode radioactif sous forme libre (habituellement ≤ 6 %). Le processus enzymatique responsable du métabolisme du produit n'a pas été bien caractérisé pour l'instant et l'activité pharmacologique de ces métabolites n'a pas fait l'objet d'études. Seule une petite quantité (< 1 %) de la dose injectée est éliminée dans les fèces.

Insuffisance rénale : L'élimination de l'iobenguane (^{123}I) est réduite en cas de diminution de la fonction rénale. Chez les patients anéphriques, la clairance est pratiquement nulle. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer efficacement l'iobenguane (^{123}I) de la circulation.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

AdreView peut être entreposé à une température comprise entre 20 et 25° C. Ne pas congeler.

Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Une fois retirée du flacon, la dose doit être entreposée à une température comprise entre 2 et 8° C et être utilisée en deçà d'un jour ouvrable.

La pureté radiochimique du produit est maintenue pendant 36 heures une fois l'étalonnage effectué.

La demi-vie de 13,2 heures de ^{123}I est le facteur limitant dans la vie clinique utile d'AdreView. Au-delà de la date et de l'heure d'étalonnage, il est impossible d'obtenir une dose complète pour adulte (370 MBq). Si une dose d'AdreView est administrée à un patient adulte après l'heure d'étalonnage, il peut être nécessaire d'ajuster les paramètres d'imagerie (par exemple : le temps d'acquisition et la durée de l'image) afin de garantir l'obtention d'images d'une qualité suffisante pour une interprétation diagnostique. Au-delà de 36 heures après l'étalonnage, il est peu probable que la radioactivité restante soit suffisante pour acquérir une image diagnostique.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour toute substance radioactive, il faut s'assurer de réduire au minimum l'exposition des patients au rayonnement, conformément aux bonnes pratiques de soins aux patients, ainsi que celle des travailleurs de l'énergie atomique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AdreView est une solution injectable stérile apyrogène pour injection intraveineuse renfermant 74 MBq/mL d'iobenguane (^{123}I) dans un volume de 5 mL de solution, fournissant une activité totale de 370 MBq au moment de l'étalonnage.

Le produit médicamenteux final contient également du sulfate d'iobenguane, un tampon de phosphate et de l'alcool benzylique (1 % v/v) agissant comme radiostabilisant.

Ce produit est offert en flacon de verre (de type 1) de 10 mL (USP) fermé par un bouchon de caoutchouc scellé par une bague d'aluminium. Les flacons scellés sont stérilisés après conditionnement en autoclave et expédiés dans des contenants en plomb.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénominations communes : iobenguane (iode 123)
Méta-iodobenzylguanidine (iode 123) injectable
¹²³I-mIBG

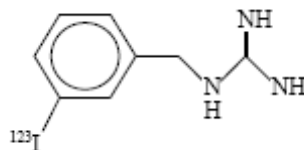
Noms chimiques : sulfate de 1-(3-[¹²³I]iodobenzyl)guanidine (2:1)
sulfate de ((*m*-iodo-¹²³I)-benzyl)guanidine (2:1)

Nom adopté aux États-Unis (USAN) : sulfate d'iobenguane ¹²³I

Dénomination commune internationale (DCI) : iobenguane (¹²³I)

Formule/masse moléculaire : C₈H₁₀¹²³IN₃ / 271

Formule développée :



Caractéristiques du produit

L'iobenguane (¹²³I) injectable est une solution aqueuse limpide et incolore ayant un pH de 5,0 à 6,5.

Au moins 97 % de la radioactivité totale d'AdreView provient de l'iode 123. Au moins 95 % de la radioactivité totale est sous la forme chimique de l'iobenguane (¹²³I).

L'iode 123-(iodure libre) et d'autres iodes ne représentent pas plus de 5,0 % de la surface totale de pic chromatographique des impuretés radiochimiques. Toutes les autres impuretés radionucléidiques (¹²¹Te, ¹²¹I et autres) n'émettent pas plus de 3,0 % de la radioactivité totale.

Un entraîneur est ajouté à AdreView.

ESSAIS CLINIQUES

Oncologie

L'innocuité et l'efficacité d'AdreView ont été évaluées dans le cadre d'un essai ouvert et multicentrique mené auprès de 251 sujets de divers pays atteints d'un phéochromocytome ou d'un neuroblastome avéré ou soupçonné. L'efficacité diagnostique du produit pour la détection d'un neuroblastome ou d'un phéochromocytome métaboliquement actif a été déterminée en comparant le captage focal accru du radionucléide à la scintigraphie planaire 24 ± 6 heures après l'administration d'AdreView par rapport au diagnostic définitif (norme de vérité). Des images planaires antérieures et postérieures du corps entier, ou des images ponctuelles chevauchantes du corps entier) ont été prises de la tête jusqu'en dessous des genoux. Des images ponctuelles supplémentaires ont été réalisées au besoin à la discrétion de l'analyseur d'images cliniques. Des images du thorax et de l'abdomen étaient ensuite obtenues par tomographie par émission monophotonique (TEMP) si les circonstances le permettaient.

Parmi les 251 sujets recevant une dose d'AdreView, 100 sujets étaient atteints d'un neuroblastome avéré ou soupçonné, et 151 d'un phéochromocytome avéré ou soupçonné. La population de l'étude comprenait 154 adultes et 97 patients pédiatriques; la majorité des adultes était de sexe féminin (59 %), et la majorité des sujets pédiatriques était de sexe masculin (58 %). L'âge moyen des sujets adultes était de 49 ans (fourchette de 17 à 88 ans). Le groupe de patients pédiatriques (56 de sexe masculin et 41 de sexe féminin) comprenait 32 nourrissons (1 mois à 2 ans), 62 enfants (2 à 12 ans) et trois adolescents (12 à 16 ans).

Le diagnostic définitif (norme de vérité) eu égard à la présence ou à l'absence d'un phéochromocytome ou d'un neuroblastome métaboliquement actif a été déterminé par histopathologie ou, dans l'éventualité où l'histopathologie n'était pas disponible, par une évaluation combinant un examen d'imagerie [p. ex., tomodensitométrie, IRM ou scintigraphie à l'iobenguane (¹³¹I)], la mesure du taux de catécholamines ou de leurs métabolites dans le plasma/l'urine et le suivi clinique. Parmi les 250 sujets inclus dans la population totale évaluable pour l'efficacité (un sujet ayant été retiré en raison d'une violation du protocole), 159 sujets étaient classés comme présentant une tumeur active et 52 comme ne présentant aucune tumeur active; les 39 sujets restants étaient rangés dans la catégorie indéterminée (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Norme de vérité (population évaluable pour l'efficacité, quelle que soit la dose)

		Présence d'une tumeur active?			Si oui, type de tumeur	
		Oui	Non	Indéterminé	Phéochromocytome	Neuroblastome
	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	250	159 (63,6)	52 (20,8)	39 (15,6)	92 (57,9)	67 (42,1)
Histologie*	50	42 (84,0)	8 (16,0)	0	22 (52,4)	20 (47,6)
Comité d'experts	200	117 (58,5)	44 (22,0)	39 (19,5)	70 (59,8)	47 (40,2)

Une norme de vérité était établie pour 211 sujets (127 atteints d'un phéochromocytome et 84 atteints d'un neuroblastome); ce groupe constituait la population évaluable pour l'efficacité diagnostique. Chez 93 sujets de ce groupe, la norme de vérité était uniquement fondée sur l'examen histopathologique. Tous les 211 sujets de la population évaluable pour l'efficacité ont subi une scintigraphie planaire; 167 sujets de ce groupe ont également subi une tomographie par émission monophotonique (TEMP). Toutes les images étaient examinées de manière indépendante par trois spécialistes-lecteurs ignorant les données cliniques. Les résultats d'un sujet (dont les images étaient considérées comme non conformes d'après les spécialistes-lecteurs A et C) ont été exclus dans le calcul de la sensibilité et de la spécificité dans le cadre de cet essai. Le tableau 7 résume les caractéristiques de performance d'AdreView, selon le type de tumeur et le spécialiste-lecteur.

Tableau 7. Exactitude du diagnostic avec AdreView (imagerie planaire)

	Neuroblastome			Phéochromocytome		
	Lecteur A	Lecteur B	Lecteur C	Lecteur A	Lecteur B	Lecteur C
Sensibilité						
N	67	67	67	92	92	92
Estimation	0,81	0,78	0,79	0,79	0,77	0,78
IC à 95 %	0,69, 0,89	0,66, 0,87	0,67, 0,88	0,70, 0,87	0,67, 0,85	0,68, 0,86
Spécificité						
N	17	17	17	35	35	35
Estimation	0,71	0,71	0,76	0,80	0,74	0,66
IC à 95 %	0,44, 0,90	0,44, 0,90	0,50, 0,93	0,63, 0,92	0,57, 0,88	0,48, 0,81

Selon l'analyse des mêmes données dans diverses publications^{r,s}, la sensibilité et la spécificité étaient de 82 % et 82 % dans le groupe de patients atteints d'un phéochromocytome, et de 88 % et 83 % dans le groupe de patients atteints d'un neuroblastome.

Chez certains patients ayant également subi une tomographie par émission monophotonique et d'après l'analyse combinée des neuroblastomes et des phéochromocytomes, la sensibilité pour tous les lecteurs pour la population ayant subi les deux examens était comparable à la sensibilité correspondante de la population n'ayant subi que la scintigraphie planaire, alors que la spécificité était inférieure.

D'autres analyses stratifiant les résultats selon la présence ou l'absence d'une histologie « actuelle » sont présentées au tableau 8. L'histopathologie était considérée comme « actuelle » si le tissu était obtenu avant les examens d'imagerie de l'étude sans traitement entre-temps, ou s'il était obtenu au cours des 30 jours suivant les examens d'imagerie. Dans le cas où l'histologie actuelle n'était pas disponible, la norme de vérité était déterminée par un comité d'experts.

Tableau 8. Estimations de la sensibilité et de la spécificité selon la présence d'une histopathologie actuelle

	OUI			NON		
	Lecteur A	Lecteur B	Lecteur C	Lecteur A	Lecteur B	Lecteur C
Sensibilité						
N	42	42	42	117	117	117
Estimation	0,86	0,83	0,83	0,78	0,75	0,77
IC à 95 %	0,71, 0,95	0,69, 0,93	0,69, 0,93	0,69, 0,85	0,66, 0,83	0,68, 0,84
Spécificité						
N	8	8	8	44	44	44
Estimation	1,00	0,75	1,00	0,73	0,73	0,64
IC à 95 %	0,63, 1,00	0,35, 0,97	0,63, 1,00	0,57, 0,85	0,57, 0,85	0,48, 0,78

Cardiologie

L'innocuité et l'efficacité d'AdreView ont été évaluées dans le cadre de deux essais multicentriques ouverts chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA (New York Heart Association) et présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35 %. Ces essais ont exclu les sujets ayant subi un infarctus aigu du myocarde dans les trente jours précédents, les sujets porteurs d'un stimulateur ventriculaire actif et les sujets ayant subi une défibrillation pour traiter un événement arythmique. Les sujets ont subi une scintigraphie du myocarde avec AdreView (planaire et TEMP) et ont continué à recevoir la norme de soins cliniques; les résultats obtenus avec AdreView n'étaient pas utilisés dans le cadre des soins cliniques des patients. Dans chacun des deux essais, les images obtenues AdreView ont été traitées par le technologue d'un laboratoire central et examinées par trois arbitres indépendants qui ont évalué le rapport C/M sur la scintigraphie planaire 3 heures et 50 minutes après l'injection. Ces arbitres étaient tenus dans l'ignorance des données cliniques, et la cote majoritairement choisie a été utilisée dans les analyses. L'utilité pronostique du rapport C/M dans l'estimation de la mortalité a été analysée à l'aide d'une valeur seuil prédéterminée de 1,6 afin de distinguer les patients à risque élevé des patients à risque moindre. D'autres valeurs seuils ont été analysées.

Un essai clinique de phase III subséquent a été conçu et réalisé dans le but d'obtenir des données de suivi additionnelles sur les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque qui avaient participé aux essais pivots antérieurs, ce qui a prolongé la période d'observation à 24 mois. De plus, ces données ont été réévaluées sur la base d'un autre critère d'évaluation principal, soit la mortalité toutes causes confondues plutôt que les événements indésirables cardiaques (en l'occurrence la progression de l'insuffisance cardiaque, les arythmies potentiellement fatales et le décès d'origine cardiaque). La puissance du test avec AdreView comme indice significatif de mortalité toutes causes confondues a ensuite été évaluée à l'aide du modèle de régression multivarié à risque proportionnel de Cox.

Les deux essais comptaient 964 patients : 80 % étaient de sexe masculin, 83 % étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe II selon la NYHA et 17 % de classe III. L'âge moyen était de 62 ans (plage de 20 à 90 ans). La plupart des patients étaient atteints de cardiopathie ischémique (66 %) et avaient des antécédents de tabagisme (74 %). Les patients recevaient une

posologie stable à base de médicaments cardiovasculaires, dont des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA; 93 %) et des bêtabloquants (92 %). La plage des rapports C/M obtenus à l'aide d'AdreView chez ces sujets était de 1,0 à 2,4 (moyenne [écart-type] : 1,4 [\pm 0,2]).

Les deux essais comptaient 94 sujets témoins appariés en fonction de l'âge et non atteints de cardiopathie; 64 % étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 59 ans (plage de 29 à 82 ans). La plage des rapports C/M obtenus à l'aide d'AdreView chez ces sujets s'étendait de 1,1 à 2,4 (moyenne [écart-type] : 1,8 [\pm 0,2]).

Résultats après 1 an : Douze mois après l'inscription, 50 patients (5 %) étaient décédés, et il manquait des données de suivi chez 61 patients (6 %) et des rapports C/M chez 3 patients.

Résultats après 2 ans : Vingt-trois mois après le début des essais (période minimale pour être appelée « suivi après deux ans »), 96 patients (10 %) étaient décédés, et il manquait des données de suivi chez 201 patients (21 %) et des rapports C/M chez 3 patients.

Caractéristiques de l'utilité pronostique du rapport C/M :

Les résultats sur la mortalité ont été utilisés pour estimer les caractéristiques de l'utilité pronostique du rapport C/M de départ. Pour effectuer ces estimations, on a utilisé diverses « valeurs seuils » de rapports C/M pour regrouper les patients selon que leurs rapports étaient élevés ou bas. On a examiné le groupe de patients décédés afin de déterminer la probabilité que ces patients aient eu un rapport C/M plus bas au début de l'étude. On a examiné le groupe de patients qui ont survécu afin de déterminer la probabilité que ces patients aient eu un rapport C/M plus élevé au début de l'étude. À partir des résultats de ces examens, on a estimé l'utilité pronostique de tous les rapports C/M en fonction de la valeur prédictive positive (VPP) et de la valeur prédictive négative (VPN). La VPP est la probabilité de décès en présence d'un rapport C/M bas, tandis que la VPN est la probabilité de survie en présence d'un rapport C/M élevé.

Le tableau 9 résume les caractéristiques de performance en fonction des diverses catégories de rapports C/M sur une période de 1 an, intervalle où les données sont les plus complètes.

Tableau 9 Nombre de décès sur 1 an et caractéristiques de l'utilité pronostique d'AdreView

Valeurs C/M*	Sujets (n = 961)	Décès	Survie**	VPP (%)	VPN (%)
< 1,2	92	12	80	13	96
≥ 1,2	869	38	831		
< 1,4	429	33	396	8	97
≥ 1,4	532	17	515		
< 1,6	760	48	712	6	99
≥ 1,6	201	2	199		
< 1,8	914	50	864	5	100
≥ 1,8	47	0	47		

* Les sujets ont été regroupés suivant des valeurs seuils du rapport C/M; ** Les patients ayant abandonné l'essai (6 %) comptent comme des survivants (sans événements indésirables).

Modèle de régression de Cox :

On a utilisé le modèle de régression multivarié de Cox pour analyser l'association des facteurs de risque potentiels avec la mortalité pour une période allant jusqu'à deux ans. Les variables comprenaient les données démographiques, l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète, les médicaments cardiovasculaires, le tabagisme, la classification selon la NYHA, la fraction d'éjection du ventricule gauche et le peptide natriurétique de type B (BNP). Au moment de ces analyses, on comptait 101 événements indésirables (11 %) et un total de 890 patients censurés (89 %). Le modèle initial comprenait toutes les variables prédéfinies, sauf le rapport C/M. Pour l'inclusion dans le modèle final, on a fait une sélection rétrograde des variables ayant été définies comme facteurs de risque significatifs de mortalité toutes causes confondues ($p < 0,05$). Le modèle final comprenait les variables significatives du modèle initial de même que le rapport C/M. En plus de l'âge et du BNP, dans le modèle final, il a été constaté que le rapport C/M était un facteur de risque significatif pour la mortalité (rapport de risques instantanés : 0,23; IC à 95 % : 0,07 - 0,76, $p = 0,016$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir aussi [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)

L'iobenguane est un analogue structurel et fonctionnel de la norépinéphrine (NE). L'iobenguane possède de faibles propriétés sympathomimétiques et son affinité de liaison aux récepteurs adrénergiques est faible^{e,f}. Les entités chimiques de l'iobenguane (¹³¹I et ¹²³I) sont identiques. C'est pourquoi les données sur la biodistribution, le métabolisme et la toxicologie de l'iobenguane (¹³¹I) peuvent être utilisées pour décrire le comportement du produit marqué à l'iode 123.

L'iobenguane est capté par le transporteur de la norépinéphrine (TNE) selon une affinité supérieure à celle de la NE ($K_m = 0,31 \mu\text{M}$ et $1,8 \mu\text{M}$, respectivement), mais à une même capacité que la norépinéphrine. L'iobenguane est également sensible à la réserpine, un inhibiteur du transporteur vésiculaire des monoamines (TVMA)^g. De l'iobenguane radiomarké a été détecté dans certaines vésicules à la spectroscopie des électrons, indiquant ainsi un captage vésiculaire. L'iobenguane n'est pas métabolisé ni par la monoamine oxydase (MAO) ni par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT)^{h,i}; par conséquent, la majorité de l'iobenguane capté par le TNE peut être capté par les TVMA dans les vésicules. La NE et l'iobenguane se livrent concurrence aux fins de captage par le TNE^j; cependant, l'iobenguane a une CI_{50} pour le captage légèrement supérieure à celle de la NE. Le captage spécifique de l'iobenguane par le transporteur extraneuronal des monoamines (TEMA) ou par les transporteurs 1 et 2 des cations organiques (TCO1 et TCO 2) n'a pas encore fait l'objet d'études. Cependant, on sait que l'iobenguane peut entrer dans les cellules autrement que par liaison au TNE^{k,l}. Par conséquent, les voies de captation et d'accumulation de l'iobenguane sont les mêmes que celles de la NE, la différence entre les deux substances résidant dans leur voie catabolique et leurs effets pharmacodynamiques. Après chaque cycle d'exocytose et de recapture vésiculaires, la NE peut être catabolisée par la MAO dans le cytoplasme avant d'être captée par le TVMA dans les vésicules, ce qui n'est pas le cas avec l'iobenguane.

Cette caractéristique de la NE favorise le stockage vésiculaire de l'iobenguane aux dépens de la NE, en particulier en présence de cycles répétés de captage et de libération^m.

Les tumeurs de la crête neurale sont habituellement associées à un taux très élevé de production de NE et d'activité des TNE, et l'accumulation de l'iobenguane dans ces tumeurs est beaucoup plus élevée que celle observée dans les tissus normaux. Les lignées cellulaires dérivées de ces tumeurs ont été largement utilisées pour étudier le captage de l'iobenguane. Comme l'iobenguane est un marqueur de l'activité neuronale adrénérurgique, la plupart des recherches non cliniques se sont concentrées sur le captage et l'efflux de l'iobenguane dans des modèles animaux de tumeurs de la crête neurale et de maladies altérant l'innervation adrénérurgique de divers tissus.

L'iobenguane est rapidement éliminé du sang et s'accumule dans les tissus innervés par voie adrénérurgique, notamment la médullosurrénale, les glandes salivaires, le cœur, la rate et les poumons. Entre 1,5 % et 10 % de l'activité injectée est toujours présente dans l'espace vasculaire après 60 minutesⁿ. Le captage de l'iobenguane dans la médullosurrénale et dans la plupart des autres tissus est médiée par les mécanismes qui régissent la localisation intracellulaire de la norépinéphrine (NE), de même que par le système de transport de la NE dépendant d'énergie (souvent désigné comme le captage présynaptique) et par le système non neuronal couramment identifié comme le captage extra-synaptique). L'accumulation de l'iobenguane dans les tissus non neuronaux est brève (2 à 4 heures). Cependant, l'iobenguane accumulé dans les tissus neuronaux y demeure beaucoup plus longtemps (plus de 24 heures). La rétention est particulièrement prolongée dans les tissus fortement innervés par voie adrénérurgique, tels que la médullosurrénale, le cœur et les glandes salivaires.

La majorité de la dose de l'iobenguane est excrétée dans l'urine; la clairance de l'iobenguane circulante, initialement rapide, est ralentie à cause de la libération de l'iobenguane des autres compartiments.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, 40 à 55 % de l'activité administrée est excrétée dans l'urine après 24 heures, et 70 à 90 % après 96 heures. La principale composante de l'activité dans l'urine est la forme inchangée de l'iobenguane (¹³¹I) (> 85 %), la suivante étant la forme libre de ¹³¹I (2 à 5 %). Le principal métabolite de l'iobenguane (¹³¹I) ayant été identifié est l'acide méta-iodohippurique (habituellement ≤ 10 % de l'activité récupérée), des traces (< 1 %) de parahydroxy méta-iodobenzylguanidine et d'acide méta-iodobenzoïque ayant été observées chez certains patients. Moins d'un pour cent de la dose injectée est éliminée dans les selles^{o,p}.

La clairance de l'iobenguane (¹³¹I) dans le sang sur une période de plus de 72 heures a été mesurée chez quatre patients ayant une fonction rénale normale, de même que chez deux patients insuffisants rénaux et un patient anéphrique. La demi-vie moyenne de l'iobenguane dans les deux premiers groupes était de 34 et 62 heures, respectivement, alors que chez le patient anéphrique, la clairance était pratiquement nulle. En outre, l'élimination de l'iobenguane (¹³¹I) par dialyse s'est révélée nulle^q.

TOXICOLOGIE

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg)	Multiples de dose – ajustés allométriquement selon la surface du corps corporel	Résultats
		M	F					
Dose unique	Souris (OF1)	25 (5)	25 (5)	i.v.	1	30, 40, 45, 50 et 70	436, 581, 726 et 1 016	<p>La DL₅₀ chez les mâles et les femelles était de 36 mg/kg.</p> <p>Certains animaux recevant une dose élevée sont morts après avoir convulsé durant l'injection. Les autres animaux qui sont morts ont présenté des convulsions, une pâleur et de l'apnée avant leur mort, 3 minutes après l'injection. La dose non létale maximale était inférieure à 30 mg/kg. La DL₁₀₀ variait de 50 à 70 mg/kg.</p> <p>Les survivants ont présenté un comportement émoussé ainsi qu'une hyperpnée (précédée d'une dyspnée) durant 2 heures. Deux animaux recevant la dose de 45 mg/kg ont présenté un comportement émoussé et une ptose palpébrale durant 24 heures, alors que chez un autre animal, ces signes ont été présents durant 5 jours. Aucun changement du poids corporel ni de la pathologie macroscopique n'a été observé.</p>
Dose unique	Rat (Sprague-Dawley)	30 (5)	30 (5)	i.v.	1	40, 55, 60, 62, 65 et 70	1 152, 1 584, 1 728, 1 786, 1 872 et 2 016	<p>La DL₅₀ combinée pour les deux sexes était de 61 mg/kg. La dose non létale maximale était de 40 mg/kg et la DL₁₀₀ était d'environ 70 mg/kg.</p> <p>Les symptômes observés chez les animaux morts étaient un comportement émoussé, des spasmes, une pâleur et une apnée prolongée; la cause de la mort semblait être une insuffisance respiratoire.</p> <p>La vitesse de l'injection n'a eu aucun effet sur la mortalité avec les doses élevées.</p> <p>Les survivants présentaient un comportement émoussé, des spasmes, une dyspnée et une horripilation d'une durée allant jusqu'à 2 heures chez les animaux recevant les doses élevées.</p> <p>Aucun changement du poids corporel ni anomalie pathologique macroscopique n'a été observé.</p>

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg)	Multiples de dose – ajustés allométriquement selon la surface du corps corporel	Résultats
		M	F					
Dose maximale tolérée	Chien (Beagle)	4	2	i.v.	Variables	2,5, 5, 10, 14 et 20	248, 496, 992, 1 389 et 1 984	<p>La dose létale était de 20 mg/kg. La dose de 14 mg/kg a entraîné des signes cliniques de toxicité (léchage, salivation, écoulement nasal, vomissements, perte d'équilibre, horripilation, dyspnée, inactivation de la membrane nictitante et blanchissement des muqueuses) de courte durée et disparaissant généralement en deçà de 30 minutes. Des effets cardiovasculaires transitoires ont également été observés.</p> <p>De plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La consommation d'aliments a été irrégulière dans tous les groupes de dose • Une perte de poids corporel a été observée chez les animaux recevant des doses multiples de <i>mIBG</i> allant de 10 à 20 mg/kg pendant 7 jours • Aucun effet sur la pathologie macroscopique n'a été observé chez les quatre animaux recevant des doses multiples ayant fait l'objet d'une évaluation. Un seul animal (traité par la dose de 10 mg/kg/jour durant 14 jours) a présenté des anomalies congestives de la rate, du foie et des reins à l'examen histopathologique. <p>La dose sans effet eu égard à la plupart des signes cliniques et des paramètres cardiovasculaires était de 2,5 mg/kg.</p>
Effets toxiques de doses répétées sur 7 jours	Rat (Sprague-Dawley)	17	16	i.v.	7	10, 20, 30 et 40	288, 576, 864 et 1152	<p>La dose non létale maximale était de 10 mg/kg.</p> <p>L'administration intraveineuse répétée de doses allant de 20 à 40 mg/kg a induit des signes de toxicité clinique grave : polypnée, dyspnée, apnée et ataxie d'une durée d'au plus quelques minutes; et comportement émoussé d'une durée allant jusqu'à une heure. Les décès survenus étaient dus à une apnée irréversible.</p> <p>Il n'y a eu aucune réaction indésirable locale au point d'injection ni d'effets manifestes liés au traitement eu égard à la consommation d'aliments ou au poids corporel. La seule observation pathologique macroscopique était la présence d'hémorragies pulmonaires en raison des efforts respiratoires.</p>

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg)	Multiples de dose – ajustés allométriquement selon la surface du corps corporel	Résultats
		M	F					
Effets toxiques de doses répétées sur 14 jours	Rat (Sprague-Dawley)	40 (10)	40 (10)	i.v.	14	0, 5, 10 et 20	0, 144, 288 et 576	<p>La dose non létale maximale et la dose sans effet étaient identiques : 10 mg/kg/jour.</p> <p>Les animaux recevant une dose élevée ont présenté un comportement émoussé (réflexes et coordination) ainsi que des difficultés respiratoires (polypnée, dyspnée et apnée) d'une durée de quelques minutes après chaque injection.</p> <p>Trois animaux recevant la dose de 20 mg/kg sont morts des suites d'une apnée.</p> <p>Il n'y a eu aucune réaction indésirable locale au point d'injection.</p> <p>Aucun changement majeur (ou lié à la dose) n'a été observé pour ce qui est du poids corporel, de la consommation d'aliments, des paramètres hématologiques et de biochimie clinique, et des mesures de l'analyse d'urine, à l'exception d'une énorme élévation de la glycosurie sans variation de la glycémie chez environ la moitié des animaux recevant une dose élevée.</p> <p>Chez les mâles, le poids du foie était plus élevé avec les doses élevées, et pareillement chez les femelles pour ce qui du poids du cœur. Ces effets n'ont pas été observés avec la dose de 10 mg/kg/jour.</p> <p>L'examen histopathologique n'a révélé aucun changement macroscopique ni microscopique dans tous les organes, quelle que soit la dose.</p>
Effets toxiques de doses répétées sur 14 jours	Chien (Beagle)	16 (4)	16 (4)	i.v.	14	0, 2,5, 5 et 10	0, 248, 496 et 992	<p>Aucun animal n'est mort durant cette étude.</p> <p>Les signes cliniques fréquemment observés avec les doses de 5 et 10 mg/kg tout au long de l'étude comprenaient de la dyspnée, des muqueuses buccales pâles, un prolapsus de la membrane nictitante et du ptyalisme. Ces deux derniers signes étaient moins fréquents avec la dose de 2,5 mg/kg. Des signes d'horripilation, d'agitation, de mouvements de mastication, de perte d'équilibre et de secousses de la tête ont également été observés occasionnellement avec les doses de 5 et 10 mg/kg.</p>

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg)	Multiples de dose – ajustés allométriquement selon la surface du corps corporel	Résultats
		M	F					
								<p>Il n'y a eu aucune réaction locale aux sites d'injection.</p> <p>Le gain de poids corporel a diminué de façon proportionnelle à la dose.</p> <p>Le jour 1, la pression artérielle moyenne (diastolique et systolique) a augmenté chez tous les animaux traités par la <i>mIBG</i>, mais pas chez les témoins. Aucun lien de causalité avec la dose n'a cependant été clairement établi. Le jour 14 a également été caractérisé par des augmentations de la pression artérielle moyenne, mais celles-ci étaient moins prononcées et de plus courte durée.</p> <p>En outre, la fréquence cardiaque moyenne à la fin de l'injection le jour 1 était ralentie comparativement à celle des témoins; ce ralentissement a persisté chez la plupart des animaux dans les deux groupes recevant la dose la plus élevée tout au long de la période d'observation d'une durée de 20 à 80 minutes. En revanche, les résultats ont été inconstants le jour 14 : diminution transitoire de la fréquence cardiaque avec la dose de 2,5 mg/kg de la <i>mIBG</i>, mais augmentation de la fréquence cardiaque avec les doses de 5 et 10 mg/kg chutant sous les valeurs initiales vers la fin de la période d'observation.</p> <p>Des changements à l'ECG ont également été notés, mais encore une fois, ceux-ci n'étaient pas constants. L'amplitude de l'onde T était plus prononcée (de façon persistante) le jour 1 avec toutes les doses; le jour 14, ce signe n'était observé que dans les deux groupes recevant les doses les plus élevées. Le jour 1, l'intervalle PR a été raccourci de façon persistante à la suite de l'administration de la <i>mIBG</i>, et ce, avec toutes les doses. À nouveau, les résultats étaient différents le jour 14, le raccourcissement n'étant observé qu'à la fin de l'injection (mais pas par la suite) et uniquement dans les groupes recevant la dose de 5 et de 10 mg/kg.</p> <p>La <i>mIBG</i> n'a pas modifié la durée du complexe QRS ni celle de l'intervalle QT.</p>

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg)	Multiples de dose – ajustés allométriquement selon la surface du corps corporel	Résultats
		M	F					
								<p>Les autres observations à l'ECG (en particulier l'incidence accrue des battements jonctionnels et ventriculaires prématurés, et la forme anormale de l'onde QRS) indiquaient des problèmes de conduction ventriculaire causés par la <i>mIBG</i>. Ces anomalies à l'ECG sont survenues dans tous les groupes de dose, mais pas chez les témoins, et n'ont révélé aucune relation dose-effet. L'incidence de ces observations à l'ECG était moindre le jour 14 comparativement au jour 1.</p> <p>La dose sans effet cardiaque anormal n'a pas été déterminée, puisque des anomalies sont survenues avec toutes les doses.</p> <p>Aucun effet ophtalmique lié au traitement n'a été observé.</p> <p>Toutes les épreuves hématologiques étaient négatives à l'exception de ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de la numération plaquettaire proportionnelle à la dose chez les femelles; cependant, le nombre de plaquettes avec la dose de 2,5 mg/kg était dans les limites de la normale, c'est pourquoi cette dose a été désignée comme la dose sans effet. - augmentation du temps de céphaline activée chez les femelles recevant la dose de 10 mg/kg. La dose sans effet était de 5 mg/kg dans cette étude. <p>Il n'y a eu aucun effet lié à la dose eu égard aux résultats de biochimie clinique ou de l'analyse d'urine.</p> <p>Le poids moyen de la prostate a été réduit chez les mâles traités par la dose de 5 ou de 10 mg/kg. La dose sans effet eu égard au poids moyen de la prostate était de 2,5 mg/kg.</p> <p>L'administration de la <i>mIBG</i> n'a pas produit de changements macroscopiques ni microscopiques dans les organes ou les tissus, quelle que soit la dose.</p>

Mutation inverse dans des souches de *Salmonella typhimurium* nécessitant de la 5-histidine (test d'Ames)

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (µg/plaque)	Multiples de dose selon les conversions de la surface corporelle	Résultats
		M	F					
<p>Toxicologie génétique : hémisulfate de m-iodobenzylguanidine (mIBG) : mutation inverse dans des souches de <i>Salmonella typhimurium</i> nécessitant de la 5-histidine (BPL)</p>	<p><i>Salmonella typhimurium in vitro</i></p> <p>TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102</p>	S.O.	S.O.	S.O.	<p>Trois jours d'incubation sur des plaques de gélose avec et sans S9</p>	<p>Détermination de l'intervalle posologique (TA100) 0 (solvant – valeurs témoins négatives) 1,6, 8, 40, 200, 1 000 et 5 000</p> <p>Expérience 1 : 0 (solvant – valeurs témoins négatives) 1,6, 8, 40, 200, 1 000 et 5 000</p> <p>Expérience 2 : 0 (solvant – valeurs témoins négatives) 8,192, 20,48, 51,2, 128, 320, 800, 2000, 4 000 et 5 000</p>	S.O.	<p>N'a pas induit de mutation en l'absence ou en la présence d'un système d'activation métabolique hépatique de rat (S9).</p>

Mutation du locus de la thymidine kinase de cellules L5178Y de lymphome de souris au moyen de la technique® de fluctuation sur plaque microtitre

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (µg/mL)	Multiples de dose selon les conversions de la surface corporelle	Résultats
		M	F					
<p>Toxicologie génétique : hémisulfate de m-iodobenzylguanidine (mIBG) : mutation du locus de la thymidine kinase de cellules L5178Y de lymphome de souris au moyen de la technique® de fluctuation sur plaque microtitre</p> <p>(BPL)</p>	<p>Culture cellulaire <i>in vitro</i> : cellules L5187Y TK^(+/-) de lymphome de souris.</p>	S.O.	S.O.	S.O.	<p>Trois heures de traitement avec et sans S9</p> <p>24 heures de traitement sans S9</p>	<p>Détermination de l'intervalle posologique (3 heures) : 0 (solvant – valeurs témoins négatives) 67,19, 134,4, 268,8, 537,5, 1075 et 2150</p> <p>Détermination de l'intervalle posologique (24 heures) : 0 (solvant – valeurs témoins négatives), 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 et 320</p> <p>Expérience 1 (3 heures) : 0 (solvant – valeurs témoins négatives), 25, 40, 55, 70, 85, 100, 115 et 130</p> <p>Expérience 2 (3 heures) : 0 (solvant – valeurs témoins négatives), 25, 40, 55, 70, 85, 100, 115, 130, 145 et 160</p> <p>Expérience 2 (24 heures) : 0 (solvant – valeurs témoins négatives), 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5 et 30</p>	S.O.	<p>Aucune augmentation reproductible et non équivoque de la fréquence de mutants en l'absence ou en la présence de S-9; le résultat de ce test <i>in vitro</i> n'est donc pas considéré comme positif.</p>

Induction des micronoyaux dans la moelle osseuse de rats traités

Type d'étude	Espèces animales (souche)	Nbre total d'animaux (nbre d'animaux par groupe de dose)		Voie d'administration	Nbre de doses	Dose (mg/kg/jour)	Multiples de dose selon les conversions de la surface corporelle	Résultats
		M	F					
hémisulfate de m-iodobenzylguanidine (mIBG) : Induction des micronoyaux dans la moelle osseuse de rats traités (BPL)	Sprague-Dawley Témoins : rats CD (SD) IGS BR	9	35	i.v.	Chaque rat a reçu des doses de l'excipient, de la mIBG ou de la solution témoin positive fondées sur un volume de la dose de 10 mL/kg. Les animaux ont reçu une dose une fois par jour pendant deux jours consécutifs avec l'excipient ou la mIBG par injection lente d'un bolus, sur environ 1 minute dans la veine de la queue.	Détermination de l'éventail de doses : 5, 7, 10 et 25,6 Étude principale : 0 (excipient témoin) 2,5, 5 et 10 La préparation des doses a été réalisée en dissolvant de l'hémisulfate de m-iodobenzylguanidine (mIBG) dans une solution saline de PEG 400 à 20 % (v/v) tamponnée au phosphate (pH de 7,4)	Détermination de l'éventail de doses : 144, 202, 288 et 737	N'a pas induit de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de rats traités par une dose maximale tolérée (DMT) allant jusqu'à 10 mg/kg/jour.

Les études à long terme chez des modèles animaux n'ont pas été réalisées dans le but d'évaluer le potentiel carcinogène ou les effets potentiels sur la fertilité d'AdreView.

Les tests chez les chiens avec le sulfate d'iobenguane ont révélé des changements électrocardiographiques (ECG) à la suite de l'administration de la dose maximale pour un adulte de 60 kg (convertie en mg/m²) multipliée par 202; la dose sans effet observable (DSEO) n'a pas été déterminée. Lorsque l'iobenguane a été évalué dans un système de cellules exprimant de façon stable des canaux potassiques hERG-1, aucune inhibition des canaux potassiques n'a été observée avec la concentration de 80 µM d'iobenguane; la CI50 était de 487 µM.

RÉFÉRENCES

- ^a Wasserman H, Groenwald W. Air kerma rate constants for radionuclides. *Eur J Nucl Med* (1988) 14 : 569 – 571
- ^b Ninkovic MM, Raicevic JJ, Adrovic F. Air kerma rate constants for gamma emitters used most often in practice. *Rad Prot. Dosimetry* (2005) 115 : 247 – 250
- ^c Kettle AG, O’Doherty MJ, Blower PJ. Secretion of [¹²³I] iodide in breast milk following administration of [¹²³I] meta iodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med*. 1994 Feb;21(2):181-2.
- ^d International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 2 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 80. *Ann ICRP* 1998;28(3):79
- ^e Shapiro B, Wieland D, Brown LE, Nakajo M, Sisson JC, Beierwaltes WH. 131-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) adrenal medullary scintigraphy. Dans : *Interventional Nuclear Medicine*. New York: Grune and Stratton, Inc; 1984: p.451-481
- ^{f,g} Smets LA, Bout B, Wisse J. Cytotoxic and Antitumor Effects of the Norepinephrine Analogue Meta-Iodo-Benzylguanidine (MIBG). *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(1):9-13.
- ^{h,o} Mangner TJ, Tobes MC, Wieland DW, Sisson JC, Shapiro B. Metabolism of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in patients with metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1986;27(1):37-44.
- ^{i,q} Tobes MC, Fig LM, Carey J, Geatti O, Sisson JC, Shapiro B. Alterations of iodine-131 MIBG biodistribution in an anephric patient: comparison to normal and impaired renal function. *J Nucl Med*. 1989 Sep;30(9):1476-82.
- ^j Jaques S Jr, Tobes MC, Sisson JC, Baker JA, Wieland DM. Comparison of the sodium dependency of uptake of meta-iodobenzylguanidine and norepinephrine into cultured bovine adrenomedullary cells. *Mol Pharmacol*. 1984 Nov;26(3):539-46.
- ^k Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, O’Connell JW, Hattner RS, Huberty JP, Yuen-Green MS. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts--implications for clinical studies. *J Nucl Med*. 1992 Aug;33(8):1444-50
- ^l Degrado TR, Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Uptake mechanisms of meta-[iode 123]iodobenzylguanidine in isolated rat heart. *Nucl Med Biol*. 1995 Jan;22(1):1-12.
- ^m Sisson JC, Wieland DM. Radiolabeled meta-iodobenzylguanidine: pharmacology and clinical studies. *Am J Physiol Imaging* 1986;1(2):96-103.
- ⁿ Lashford LS, Moyes J, Ott R, Fielding S, Babich J, Mellors S, Gordon I, Evans K, Kemshead JT. The biodistribution and pharmacokinetics of meta-iodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma. *Eur J Nucl Med* 1988; 13:574-577.

- p Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maessen HJM et al. Renal Excretion of Iodine-131 Labelled Meta-Iodobenzylguanidine and Metabolites After Therapeutic Doses in Patients Suffering From Different Neural Crest-Derived Tumours. *Eur J Nucl Med* 1997;24:544-552.
- r Wiseman GA, Pacak, K. O'Dorisio, MS, Neumann, DR et al. Usefulness of iode 123-MIBG Scintigraphy in the Evaluation of Patients with Known or Suspected Primary or Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma: Results from a Prospective Multicenter Trial. *J Nucl Med* 2009; 50:1448-1454.
- s Vik TA, Pfluger T, Kadota R, Castel V et al. ^{iode 123}-mIBG Scintigraphy in Patients With Known or Suspected Neuroblastoma: Results From a Prospective Multicenter Trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 784-790.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AdreView^{MC} (Add-rah-view) iobenguane (¹²³I) injectable

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente d'AdreView au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AdreView. Pour toute question au sujet de ce produit, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE PRODUIT

Les raisons d'utiliser ce produit :

AdreView est un produit radioactif à usage diagnostique qui est utilisé pour :

- la détection d'un certain type de tumeur ou
- l'examen de la fonction myocardique chez les patients qui ont reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque modérée.

Les effets de ce produit :

AdreView se fixe à certains types de tumeurs (appelées tumeurs neuroendocrines) et à certains types de nerfs (appelés neurones sympathiques). Une fois que vous aurez reçu l'injection, des images seront prises avec une machine spéciale (caméra gamma). Ces images peuvent être prises le jour même de l'injection du radiotraceur ou au cours des 2 jours suivants. Si le test est effectué dans le but de détecter des tumeurs, le spécialiste sera en mesure de constater si AdreView s'accumule dans les tissus ou les organes soupçonnés de présenter une tumeur. Cela aidera le médecin à établir le diagnostic de votre maladie. Si le test est effectué pour examiner le cœur, le spécialiste pourra vérifier le fonctionnement des nerfs qui innervent le myocarde. Les résultats de ce test s'ajoutent aux résultats des autres tests et aideront ainsi votre médecin à déterminer votre risque de décès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

AdreView ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont allergiques (hypersensibles) à l'iobenguane ou à l'un des autres ingrédients.

Ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient médicamenteux du produit est l'iobenguane marqué à l'iode radioactif (iode 123). L'iobenguane est un produit chimique synthétique semblable à la guanéthidine, un médicament antihypertenseur. L'iode y est sous forme radioactive (iode 123). Nous consommons de l'iode tous les jours dans notre alimentation, mais en quantité non radioactive.

L'iobenguane transporte l'iode 123 vers sa cible. La caméra gamma ne détecte que l'iode 123.

Ingrédients non médicamenteux importants :

AdreView contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique est sans danger pour la plupart des personnes, mais a été associé à un « syndrome de halètement » chez des nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance.

Pour une liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la partie 1 de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité ont été signalées. Si vous avez déjà eu des réactions allergiques à d'autres agents diagnostiques ou à des produits contenant de l'iode, vous devez en informer votre médecin. AdreView contient une petite quantité d'un ingrédient non médicamenteux connu sous le nom d'alcool benzylique (10,3 mg/mL) qui peut causer des réactions graves chez les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance dans certaines circonstances. Si vous avez des préoccupations à cet égard, parlez-en à votre médecin.

AVANT de recevoir AdreView, vous devez aviser votre médecin :

- si vous avez eu des réactions allergiques à d'autres agents diagnostiques ou produits contenant de l'iode;
- si vous êtes enceinte ou pourriez l'être. Les examens de médecine nucléaire effectués chez les femmes enceintes entraînent également

des doses de rayonnement pour le fœtus;

- si vous allaitez. De petites quantités de radioactivité peuvent passer dans le lait maternel, ce qui signifie que vous devez cesser l'allaitement temporairement pour quelques jours. Le médecin vous dira quand vous pourrez recommencer l'allaitement;
- au sujet des médicaments que vous prenez; Certains médicaments peuvent interférer avec AdreView (*voir ci-dessous*);
- si votre fonction rénale est réduite informez votre médecin. Chez les personnes ayant une fonction rénale réduite, un délai peut être requis avant la prise des images (par exemple, 2 jours après l'injection); vous pourriez donc devoir retourner à la clinique à ce moment-là. Vous serez informé du jour et de l'heure de la prise des images au moment de l'injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Un grand nombre de médicaments sont connus ou sont soupçonnés d'interférer avec AdreView, notamment les antidépresseurs, les antipsychotiques, les décongestionnants, les amphétamines, certains antihypertenseurs et bronchodilatateurs, certains médicaments pour la vessie, et la cocaïne.

Assurez-vous de mentionner tous les médicaments que vous prenez à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE PRODUIT

AdreView sera administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques.

Vous devez boire de grands verres d'eau avant et après votre injection d'AdreView, et uriner fréquemment dans les heures qui suivent l'injection, afin de réduire la quantité de radioactivité dans votre vessie.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Une réaction allergique pourrait causer un ou plusieurs des symptômes suivants : bouffées vasomotrices, démangeaisons, éruptions cutanées, gonflement autour de la gorge ou de la langue,

difficulté à avaler, et difficulté à respirer. Quel que soit l'effet, signalez-le immédiatement au médecin ou au personnel médical de l'établissement où vous recevez vos injections et subissez vos tests.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789
 - par courrier à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, GE Santé Canada Inc. au : 1 800 387-7146
Ce dépliant a été préparé par GE Santé

Dernière révision : 7 avril 2016