

<b>Tektrotyd</b>	<span><span><span></span></span></span>	<span></span>
<b>16 µg, Kit für ein radioaktives Arzneimittel</b>	<span><span><span></span></span></span>	<span><b>de</b></span>
<b>Zusammensetzung</b>		
<b>Durchstechflasche 1 enthält:</b>		
Wirkstoff:	16 µg Hynic-[D-Phe <sup>1</sup> , Tyr <sup>2</sup> -octreotid]-TFA Salz	
Sonstige Bestandteile:		
	Tricin (N-[tris(hydroxymethyl)methyl]glycin), Zinn(II)chlorid-Dihydrat, Mannitol (Ph. Eur.), Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung	
<b>Durchstechflasche 2 enthält:</b>		
Wirkstoff:	10 mg EDDA (Ethylendiamin-N-N'-diessigsäure)	
Sonstige Bestandteile:		
	Di-Natriumhydrogenphosphat-dodecahydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung	

**Natriumgehalt:**

Durchstechflasche 1: Kann Spuren von Natrium enthalten
Durchstechflasche 2: 3,9 mg
Gesamt Natrium aus Di-Natriumhydrogenphosphat und Natriumhydroxid: 3,9 mg

**Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Markierungsbesteck
Weisses oder nahezu weisses Lyophilisat.
Zur Radiomarkierung mit Natrium[<sup>99m</sup>Tc] pertechnetat-Lösung.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.
<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC bindet spezifisch an Somatostatinrezeptoren. Die nach Radiomarkierung mit Natrium(<sup>99m</sup>Tc) pertechnetat erhaltene Injektionslösung <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC ist indiziert bei Erwachsenen mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zur Lokalisierung primärer Tumore und deren Metastasen.

**Dosierung/Anwendung**

Dieses Arzneimittel darf nur in nuklearmedizinischen Einrichtungen durch befugtes Personal angewendet werden.

**Dosierung**
Die empfohlene Aktivität beträgt 370 - 740 MBq für die planare Szintigrafie und SPECT-Untersuchungen.

**Erwachsene**

Die empfohlene Aktivität beträgt 370 - 740 MBq als intravenöse Einzelinjektion. Die zu verabreichende Aktivität ist abhängig von der vorhandenen technischen Ausstattung zur Bildgebung.

*Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Die empfohlene Aktivität bei intravenöser Einzelinjektion beträgt bei Erwachsenen 370 - 740 MBq. Eine Anpassung der Dosis ist für ältere Patienten nicht erforderlich.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

**Anwendung bei Kindern**

Es gibt keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Anwendung von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC an Kindern.

**Art der Anwendung**

Vor der Anwendung am Patienten muss das Arzneimittel radioaktiv markiert werden. Anweisungen zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels, siehe Hinweise zur Handhabung.
<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird intravenös als Einzelinjektion verabreicht.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden diagnostischen Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Für eine praktische Handhabung bei der Verabreichung kann <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

**Bildaufnahme**

Die Bildaufnahme sollte 1 - 2 und 4 Stunden nach der intravenösen Injektion erfolgen. Die 1 - 2 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen können für den Vergleich und die Bewertung der 4 Stunden nach der Injektion generierten Bildaufnahmen hilfreich sein.

Die Untersuchung kann je nach klinischer Notwendigkeit mit einer Bildaufnahme 15 Minuten und 24 Stunden nach Injektion des Tracers ergänzt werden. Eine zusätzliche Bildaufnahme nach 24 Stunden kann die Spezifität bei unklarem Befund, vor allem im Abdomen erhöhen.
Es wird empfohlen, die Untersuchungen 4 Stunden nach intravenöser Injektion als Ganzkörperscan und SPECT (oder SPECT/CT) einzelner Körperregionen durchzuführen.

**Strahlensexposition/Dosimetrie**

Technetium(<sup>99m</sup>Tc) wird mittels eines [<sup>99</sup>Mo] Molybdän/<sup>[99m</sup>Tc]Technetium-Radionuklidgenerators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10<sup>5</sup> Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Für die auf patientenspezifischen 3D-Aufnahmen basierten Angaben zur Dosimetrie von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC bei NET wurde die OLINDA/EXAM Software verwendet. Dies erfolgte unter Einbeziehung der über die Zeit integrierten Aktivitätskoeffizienten, abgeleitet von hybriden planaren/SPECT-Daten aus der Studie von Grimes et al. 2011. Grundlagen für die Strahlungsdosisberechnung sind folgende Arbeiten: Experimentell ermittelte Time-Activity-Integration (TIAC) Werte der akkumulierten Aktivitäten in den Organen für 28 Patienten (Grimes, 2011); Biodistribution von <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC in Erwachsenen (Gonzales, 2006).

Durchschnittlich absorbierte Organosen und die effektive Dosis von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC sind in der folgenden Tabelle angegeben.

	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024
Gehirn	0,0020	0,0024	0,0040	0,0064	0,011
Brust	0,0019	0,0024	0,0035	0,0056	0,010
Gallenblasenwand	0,0056	0,0070	0,011	0,016	0,022
Darmwand, unterer Dickdarm	0,0034	0,0043	0,0068	0,010	0,018
Dünndarm	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Bauchwand	0,0044	0,0055	0,0086	0,012	0,020
Darmwand oberer Dickdarm	0,0037	0,0048	0,0073	0,012	0,019
Herzwand	0,0035	0,0044	0,0065	0,0095	0,017
Nieren	0,020	0,024	0,033	0,048	0,082
Leber	0,010	0,013	0,019	0,027	0,048
Lunge	0,0031	0,0040	0,0058	0,0087	0,0155
Muskel	0,0027	0,0033	0,0049	0,0074	0,014

Eierstöcke	0,0036	0,0045	0,0067	0,010	0,018
Pankreas	0,0063	0,0078	0,011	0,017	0,028
Rotes Knochenmark	0,0027	0,0033	0,0050	0,0074	0,015
Osteogene Zellen	0,0070	0,0088	0,013	0,019	0,038
Haut	0,0017	0,0020	0,0032	0,0051	0,0095
Milz	0,0037	0,052	0,079	0,120	0,213
Hoden	0,0024	0,0030	0,0046	0,0072	0,013
Thymus	0,0025	0,0032	0,0047	0,0073	0,013
Schilddrüse	0,0071	0,011	0,017	0,035	0,065
Harnblasenwand	0,0031	0,011	0,022	0,032	0,059
Uterus	0,0041	0,0050	0,078	0,102	0,200
Ganzkörper	0,0031	0,0039	0,0059	0,0091	0,016

**Effektive Dosis (mSv/MBq) 0,0050 0,0066 0,0099 0,015 0,027**
Nach Verabreichung der maximal empfohlenen Dosis von 740 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht 3,7 mSv. Für eine verabreichte Aktivität von 740 MBq ist eine typische Strahlendosis für kritische Organe wie die Niere 14,8 mGy.

Literatur:

Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Tyr<sup>2</sup>-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

González-Vázquez A, Ferro-Flores G, Artega de Murphy C, Gutiérrez-García Z. Biokinetics and dosimetry in patients of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Tyr<sup>2</sup>-octreotide prepared from lyophilized kits. Appl Rad Isot. 2006; 64:792-797.

Hinweise für die Zubereitung von Radiopharmazeutika und besondere Vorsichtsmassnahmen für die Handhabung siehe Abschnitt *„Sonstige Hinweise/Hinweise für die Handhabung“*. Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung siehe Abschnitt *„Gesetzliche Bestimmungen“*.

**Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Überempfindlichkeit gegen HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>2</sup>-Octreotid] TFA-Salz, EDDA (Ethylendiamin N,N'-diessigsäure) oder einen der sonstigen Bestandteile oder Natrium(<sup>99m</sup>Tc)pertechnetat-Injektionslösung

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

**Radiopharmazeutisches Arzneimittel**

Radioaktive Arzneimittel sind mit besonderer Sorgfalt und unter strengen Strahlenschutzmassnahmen zu handhaben, um die Strahlenbelastung sowohl bei den Patienten als auch beim Personal möglichst niedrig zu halten.

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines Nuklearmedizinischen Untersuchers, und nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlensexposition verbundene Risiko übersteigt. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen. In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kauteolen des Strahlenschutzes stattzufinden. Bei fertilen Frauen ist eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen. Schwangerschaft siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit.

**Individuelle Nutzen/Risiko-Bewertung**

Bei jedem Patienten muss die Strahlensexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und sollte nicht höher bemessen werden als für die Diagnose erforderlich ist.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenbelastung in diesen Patienten möglich ist.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Eine Anpassung der Dosis ist nicht notwendig.

**Vorbereitung des Patienten**

Die Patienten sollten vor Beginn der Untersuchung ausreichend hydratisiert sein und in den ersten Stunden nach der Untersuchung zu häufigem Wasserlassen angehalten werden, um die Ausscheidung des Radionuklids zu steigern.

Eine optimale Bildgebung der Bauchhöhle wird nach Verabreichung einer flüssigen Diät zwei Tage vor der Untersuchung sowie nach Gabe von Abführmitteln am Tag vor der Untersuchung erhalten. Die Vorbereitung des Patienten hängt von anzuwendenden Untersuchungsprotokoll und der Lage der abzubildenden Läsionen ab.

Bei Patienten unter Therapie mit Somatostatin-Analoga wird empfohlen, diese Therapie zur Vermeidung einer möglichen Blockade von Somatostatin-Rezeptoren vorübergehend zu unterbrechen. Diese Empfehlung beruht auf empirischen Grundlagen. Die absolute Notwendigkeit einer solchen Massnahme ist nicht nachgewiesen. Bei manchen Patienten kann die Unterbrechung der Therapie mit Somatostinanaloga zu einer Verstärkung der Hormonaktivität des Tumors führen. Dies ist insbesondere der Fall bei insulinom-Patienten, bei denen die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie berücksichtigt werden muss und bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoid Syndrom.

**Bildaufwertung**

Eine positive <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC-Szintigraphie zeigt das Vorhandensein einer erhöhten Dichte von Somatostatin-Rezeptoren in bestimmten Geweben, nicht aber zwangsläufig eine bösartige Erkrankung.

Eine positive Szintigraphie ist nicht spezifisch für gastro-entero-pankreatische neuroendokrine Tumore. Positive szintigrafische Ergebnisse erfordern die Prüfung ob es sich um eine andere Krankheit, die durch hohe lokale Somatostatin-Rezeptor-Konzentrationen charakterisiert ist, handeln könnte. Eine Zunahme der Somatostatin-Rezeptor-Dichte kann auch unter folgenden pathologischen Bedingungen auftreten:

- Tumoren aus undifferenziertem aus der Neuralleiste stammendem Gewebe (Paragangliom, medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Neuroblastom, Phaeochromozytom)
- Tumoren der Hypophyse
- endokrinen Tumoren der Lunge (kleinzelliges Karzinom)
- Meningeome
- Mamma-Karzinome
- lympho-proliferativen Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non-Hodgkin-Lymphome)

Des weiteren muss die Möglichkeit der Aufnahme in Bereichen erhöhter Lymphozyten-Konzentrationen (subakute Entzündungen) beachtet werden.

Wenn der Patient nicht sorgfältig auf die Untersuchung vorbereitet wird, kann dies eine unspezifische Aufnahme im Darm fördern und die Qualität der Bilder beeinflussen. Eine signifikante unspezifische Akkumulation im Verdauungstrakt könnte fehlerinterpretiert werden und fälschlicherweise als pathologischer Befund angesehen werden oder die Auswertung der Bilder beeinträchtigen.

**Einschränkungen der Anwendung**

Tumore, die keine Rezeptoren tragen, werden nicht dargestellt.

Bei manchen Patienten, die an GEP-NET leiden, reicht die Rezeptordichte nicht aus, um die Bildgebung mit <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu ermöglichen. Dies muss bei Patienten mit Insulinom und bei wenig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (G3) berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC in der Überwachung des Therapieerfolges (Follow-up) und der Patientenauswahl für die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie wurde nicht nachgewiesen. Anwendungseinschränkungen für Staging und Restaging siehe Kapitel *Pharmakodynamik*.

**Nach der Untersuchung**

Enger Kontakt mit Kleinkindern und Schwangeren sollte in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung des Arzneimittels vermieden werden.

**Besondere Warnhinweise**

TEKTROTÝD enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Wenn Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, ist die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und, falls erforderlich, eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Arzneimittel und Instrumente, u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät, griffbereit sein. Ein venöser Zugang muss während dem ganzen Verfahren vorhanden sein.

**Interaktionen**

Bei Patienten, die für eine diagnostische Untersuchung mit <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC vorgesehen sind, wird aufgrund von Erfahrungswerten das zeitweilige Absetzen einer therapeutischen Behandlung mit Somatostatin-Analoga (sowohl "kalte" als auch radioaktiv markierte) empfohlen, um eine potentielle Blockade von Somatostatin Rezeptoren zu vermeiden:

- kurzwirksame Analoga
  - mindestens drei Tage vor der geplanten Untersuchung

- langwirksame Analoga

- Lanreotid – mindestens 3 Wochen
- Octreotid – mindestens 5 Wochen vor der geplanten Untersuchung

Das Absetzen der Therapie mit Somatostatin-Analoga als vorbereitender Schritt für die Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, im Allgemeinen eine Wiederkehr der Symptome, die vor Beginn der Behandlung beobachtet wurden.

Es wurden keine systematischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die Datenlage zu möglichen Wechselwirkungen ist begrenzt.

**Schwangerschaft/Stillzeit**

**Frauen im gebärfähigen Alter**

Wenn bei einer Frau im gebärfähigen Alter die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels beabsichtigt ist, ist es wichtig festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, muss als schwanger angesehen werden, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist. Bei Zweifeln hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (bei Ausbleiben der Periode, unregelmässiger Periode etc.) sollten der Patientin (wenn möglich) alternative Techniken, die keine Strahlenbelastung einhalten, angeboten werden.

**Schwangerschaft**

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren einhalten auch eine Strahlensexposition des Fetus. Aus diesem Grunde dürfen in der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen weit grösser ist, als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

**Stillzeit**

Vor Verabreichung eines Radiopharmakons an eine stillende Mutter ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete Radiopharmakon gewählt wird. Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

**Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**
TEKTROTÝD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Unerwünschte Wirkungen**

**Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr selten: Vorübergehender Kopfschmerz und epigastrische Schmerzen können direkt nach der Injektion von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC auftreten. Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis 3,7 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 740 MBq verabreicht wird, sind solche Nebenwirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Med/DRA Systemorganklassen	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Koma, Urtikaria, Erythem, Hautausschlag, Pruritus, Ödembildung an verschiedenen Stellen, z. B. im Gesicht)	Einzelfälle *
Erkrankungen des Nervensystems	vasovagale Reaktionen (z. B. Synkope, Tachykardie, Bradykardie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen)	Einzelfälle *
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe	Einzelfälle *
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen am Verabreichungsort der Injektion aufgrund von Paravasation (z. B. Cellulitis, Schmerzen, Erythem, Schwellung)	Einzelfälle *

\* Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

**Meldung vermuteter unerwünschter Reaktionen**

Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

**Überdosierung**

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet. Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich wenn das Radiopharmakon als diagnostische Einmaldosis injiziert wird. Im Falle einer Überdosierung mit <sup>99m</sup>Tc-EDDA/

HYNIC-TOC sollte eine Erhöhung der Elimination des Radionuklids durch Verabreichung von Flüssigkeit und häufige Blasenentleerung forciert werden.

**Eigenschaften/Wirkungen**

*ATC-Code:* V09IA07

**Pharmakotherapeutische Gruppe:**
Varia, Radiodiagnostika, Tumorerkennung, Technetium (<sup>99m</sup>Tc)-Verbindung, [<sup>99m</sup>Tc]Technetiumhyniccotrectoid

**Wirkungsmechanismus**

Technetium (<sup>99m</sup>Tc)-markiertes EDDA/HYNIC-TOC bindet an Somatostatinrezeptoren der Subtypen 2 und 5 mit hoher Affinität und Subtyp 3 mit geringerer Affinität.

**Pharmakodynamik**

Bei den für diagnostische Zwecke verabreichten Substanzmengen und Aktivitäten sind keine pharmakodynamischen Wirkungen durch <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC zu erwarten.

**Klinische Wirksamkeit**

Es gibt keine Studien mit ausschliesslich oder mehrheitlich GEP-NET Patienten, die direkte Vergleichsergebnisse zwischen <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC und (<sup>111</sup>In)-Pentetreotid in der technischen Wirksamkeit (Bildqualität und Tumor/Gewebe Aufnahme) und der diagnostischen Performance (Sensitivität und Spezifität) in den gleichen Patienten und im gleichen klinischen Kontext zeigen.

In der Zielpopulation von Patienten mit GEP-NET wurde in drei publizierten Studien die diagnostische Wirksamkeit von <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC basierend auf kombinierten Referenzstandards (Histopathologie oder Operation oder Follow-up) bewertet. In der Studie von Gomez et al. 2010 mit 32 Patienten mit histologisch bewiesenen oder klinisch verdächtigen GEP-NET (22 Karzinome, 2 Insulinome, 2 Gastrinome und 6 nicht spezifische) waren die Sensitivität und Spezifität 94 % (16/17) und 100 % (15/15) in der Detektion von primären Tumoren und 79 % (11/14) sowie 100 % (18/18) in der Detektion von Metastasen. Sepulveda et al. 2012 erhielt bei der szintigrafischen Untersuchung von 56 Patienten mit Verdacht auf neuroendokrine Tumoren, mehrheitlich GEP-NET, zur Detektion von primären Tumoren oder Metastasen eine Sensitivität und Spezifität von 88,4 % (78 - 97 %) und 92,3 % (64 - 100 %). In der Studie von Gabriel et al. 2005 resultierte die Szintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, bei 88 Patienten mit nachgewiesenen GEP-NET, in einer Sensitivität von 77,5 % (31/40) und einer Spezifität von 50 % (1/2) für initiales Staging sowie 83,3 % (25/30) und 100 % (16/16) für Restaging.

**Pharmakokinetik**

*Absorption*

Nach intravenöser Verabreichung wird <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC schnell aus dem Blut eliminiert. Nach 10 Minuten ist eine Anreicherung in Organen zu detektieren wie Leber, Milz und Niere sowie in somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren.

*Distribution*

Maximalwerte für das Tumor/Hintergrund Verhältnis werden 4 Stunden nach Injektion erreicht. Krebsläsionen sind noch nach 24 Stunden sichtbar. Eine langsame Ausscheidung durch den Verdauungstrakt ist in späten Aufnahmen zu beobachten.

*Metabolismus*

Keine Angaben vorhanden

*Elimination*

Die Aktivität wird überwiegend renal ausgeschieden mit nur geringem Anteil an hepatischer Elimination. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC wird schnell aus dem Blut eliminiert.

*Kinetik spezieller Patientengruppen*

Keine Angaben vorhanden

**Präklinische Daten**



**Tektrotyd**  <sup>fr</sup>**, Trousse pour une préparation radiopharmaceutique**

**Composition**

**Flacons 1 contenu :**

Principe actif : 16 µg sel de TFA de HYNIC-[D-Phé<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octréotide]

Excipients : Tricine (N-[tris(hydroxyméthyl)méthyl]glycine), Chlorure stanneux dihydrate, Mannitol, Azote (comme gaz protecteur), Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH

**Flacon 2 contenu :**

Principe actif : 10 mg EDDA (Acide éthylènediamine-N,N'-diacétique)

Excipients : Hydrogénophosphate disodique dodécahydraté, Hydroxyde de sodium, Azote (comme gaz protecteur), Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH

**Teneur en sodium :**

Flacon 1 : peut contenir des traces de sodium

Flacon 2 : 3,9 mg

Sodium totale de hydrogénéophosphate de di-sodium et hydroxyde de sodium : 3,9 mg

**Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Trousse de marquage

Lipophilisat blanc ou blanc cassé.

Pour le radiomarquage avec une solution de pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de sodium.

**Indications/possibilités d'emploi**

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC se lie spécifiquement aux récepteurs de la somatostatine.

La solution injectable de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, obtenue après radiomarquage par une solution de pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de sodium, est indiquée chez les patients adultes porteurs de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) pour localiser les tumeurs primitives et leurs métastases.

**Posologie/mode d'emploi**

Ce médicament radiopharmaceutique doit être utilisé exclusivement dans un service de médecine nucléaire, par le personnel autorisé.

**Posologie**

L'activité recommandée est de 370 à 740 MBq pour la scintigraphie planaire et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

**Adultes**

L'activité recommandée est de 370 à 740 MBq en une seule injection intraveineuse. L'activité à administrer dépend de l'équipement technique d'imagerie disponible.

**Patients âgés (*plus de 65 ans*)**

Chez l'adulte, l'activité recommandée est de 370 à 740 MBq en une seule injection intraveineuse. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

**Insuffisance rénale**

L'activité à administrer doit être évaluée avec soin, car l'exposition aux radiations peut être plus élevée chez ces patients.

**Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

**Utilisation chez l'enfant**

Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC chez les enfants.

**Mode d'administration**

Ce médicament doit être radiomarqué avant d'être administré au patient. Pour les instructions concernant le radiomarquage du médicament, voir « Remarques concernant la manipulation ». <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC est administré en une seule injection intraveineuse.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Pour chaque patient, il convient d'évaluer attentivement le risque lié à une exposition aux radiations par rapport au bénéfice diagnostique attendu. Pour faciliter la manipulation lors de l'administration, <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC peut être dilué avec une solution de chlorure de sodium.

**Acquisition des images**

L'acquisition des images doit être réalisée 1 à 2 heures, puis 4 heures après l'injection intraveineuse. Les images obtenues 1 à 2 heures après l'injection peuvent être utiles à titre de comparaison et d'évaluation des images obtenues 4 heures après l'injection.

L'examen peut être complété selon les besoins cliniques par des acquisitions 15 minutes et 24 heures après l'injection du traceur. L'acquisition d'une image supplémentaire 24 heures après l'injection permet d'améliorer la spécificité dans les cas ambigus, en particulier au niveau de l'abdomen.

Il est recommandé de réaliser un scanner du corps entier ainsi que des TEMP (ou TEMP/CT) de certaines parties du corps 4 heures après l'injection intraveineuse.

**Exposition aux radiations**

Le technétium (<sup>99m</sup>Tc) est obtenu à l'aide d'un générateur de radionucléide molybdène (<sup>99</sup>Mo)/technétium (<sup>99m</sup>Tc) et se désintègre en émettant des rayons gamma d'une énergie de 141 keV avec une demi-vie de 6,02 heures pour former du technétium-99 qui est considéré quasi stable en raison de sa longue demi-vie de 2,13 x 10<sup>5</sup> ans.

Le logiciel OLINDA/EXAM a été utilisé pour les données de dosimétrie de <sup>99m</sup>Tc EDDA/HYNIC TOC dans les TNE, basées sur les images tridimensionnelles (3D) spécifiques au patient. Cette analyse a utilisé des coefficients d'activité intégrée dans le temps, dérivés de données hybrides planaires/TEMP de l'étude de Grimes et al. 2011. Le calcul de la dose d'irradiation repose sur les travaux suivants : taux expérimentaux d'intégration de l'activité en fonction du temps (Time-Activity-Integration, TIAC) des activités accumulées dans les organes pour 28 patients (Grimes, 2011) ; biodistribution de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC chez des adultes (Gonzales, 2006).

Les doses moyennes absorbées par les organes et la dose efficace de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC sont indiquées dans le tableau suivant.

<b>Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)</b>					
<b>Organ</b>	<b>Adultes</b>	<b>15 ans</b>	<b>10 ans</b>	<b>5 ans</b>	<b>1 an</b>
Surrénales	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024
Cerveau	0,0020	0,0024	0,0040	0,0064	0,011
Seins	0,0019	0,0024	0,0035	0,0056	0,010
Vésicule biliaire	0,0056	0,0070	0,011	0,016	0,022
Côlon inférieur	0,0034	0,0043	0,0068	0,010	0,018
Intestin grêle	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Estomac	0,0044	0,0055	0,0086	0,012	0,020
Côlon supérieur	0,0037	0,0048	0,0073	0,012	0,019
Coeur	0,0035	0,0044	0,0065	0,0095	0,017
Reins	0,020	0,024	0,033	0,048	0,082
Foie	0,010	0,013	0,019	0,027	0,048
Poumons	0,0031	0,0040	0,0058	0,0087	0,015
Muscles	0,0027	0,0033	0,0049	0,0074	0,014
Ovaires	0,0036	0,0045	0,0067	0,010	0,018

Pancréas	0,0063	0,0078	0,011	0,017	0,028
Moelle osseuse rouge	0,0027	0,0033	0,0050	0,0074	0,013
Cellules ostéogéniques	0,0070	0,0088	0,013	0,019	0,038
Peau	0,0017	0,0020	0,0032	0,0051	0,0095
Rate	0,037	0,052	0,079	0,120	0,213
Testicules	0,0024	0,0030	0,0046	0,0072	0,013
Thymus	0,0025	0,0032	0,0047	0,0073	0,013
Thyroïde	0,0071	0,011	0,017	0,035	0,065
Paroi vésicale	0,012	0,015	0,022	0,032	0,059
Utérus	0,0041	0,0050	0,0078	0,012	0,020
Corps entier	0,0031	0,0039	0,0059	0,0091	0,016

Après administration de la dose maximale recommandée de 740 MBq, la dose efficace pour un patient de 70 kg est d'environ 3,7 mSv. Pour une activité administrée de 740 MBq, la dose d'irradiation type pour des organes critiques tels que les reins est de 14,8 mGy.

Références :

Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-octreotide in Neuroendocrine Tumours. J Nucl Med 2011 ; 52: 1474-1481.

González-Vázquez A, Ferro-Flores G, Arteaga de Murphy C, Gutiérrez-García Z. Biokinetics and dosimetry in patients of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-octreotide prepared from lyophilized kits. Appl Rad Isot. 2006; 64:792-797.

Pour les instructions concernant la préparation de radiopharmaceutiques et les précautions particulières lors de la manipulation, voir la rubrique *« Remarques particulières – Remarques concernant la manipulation »*. Pour les précautions particulières d'élimination, voir la rubrique *« Dispositions légales »*.

**Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse
- Allaitement
- Hypersensibilité au sel de TFA de HYNIC-[D-Phé<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octréotide], à l'EDDA (acide éthylènediamine-N,N'-diacétique), à l'un des autres composants ou à la solution injectable de pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de sodium.

**Mises en garde et précautions**

**Médicament radiopharmaceutique**

Les médicaments radioactifs doivent être manipulés avec un soin particulier, en appliquant des mesures strictes de radioprotection afin de réduire autant que possible l'exposition du patient et du personnel aux radiations.

Toute utilisation de produits radiopharmaceutiques chez les patients relève exclusivement de la compétence et de la responsabilité d'un spécialiste en médecine nucléaire. Les examens ne sont indiqués que si leurs avantages prédominent par rapport au risque lié à une exposition aux radiations. Ceci s'applique particulièrement à l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent. L'administration doit en tout cas toujours respecter les règles de précaution de la radioprotection. Une grossesse doit être exclue chez les femmes en âge de procréer. Veuillez consulter la section « Grossesse/Allaitement » à ce sujet.

**Évaluation du rapport bénéfice/risque individuel**

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit se justifier par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit dans chaque cas être aussi basse que possible et ne doit pas être supérieure à l'activité nécessaire pour obtenir les informations diagnostiques souhaitées.

**Insuffisance rénale**

Le rapport avantages-risques doit être évalué soigneusement, étant donné que ces patients risquent éventuellement d'être exposés de façon accrue aux radiations.

**Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

**Préparation du patient**

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'examen pour augmenter l'élimination du radionucléide.

Une imagerie optimale de la cavité abdominale est obtenue après la mise en place d'un régime alimentaire liquide deux jours avant l'examen et l'administration de laxatifs la veille de l'examen. La préparation du patient dépend du protocole d'examen à appliquer et de la localisation des lésions à visualiser.

Pour les patients sous traitement par analogues de la somatostatine, il est recommandé d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter un blocage possible des récepteurs de la somatostatine. Cette recommandation repose sur des observations empiriques. La nécessité absolue de cette mesure n'a pas été démontrée. Chez certains patients, l'interruption du traitement par analogues de la somatostatine peut entraîner un renforcement de l'activité hormonale de la tumeur. C'est le cas en particulier chez les patients porteurs d'un insulino<sup>m</sup>e, chez qui le risque d'une hypoglycémie soudaine doit être pris en compte, et chez les patients souffrant d'un syndrome carcinoïde prononcé.

**Interprétation des images**

Une scintigraphie positive avec <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC indique la présence d'une plus grande densité de récepteurs de la somatostatine dans certains tissus, mais pas obligatoirement une maladie maligne.

Une scintigraphie positive n'est pas spécifique aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques neuroendocrines. Une scintigraphie positive nécessite de vérifier la présence potentielle d'une autre pathologie caractérisée par une élévation de la concentration locale de récepteurs de la somatostatine. Une augmentation de la densité des récepteurs de la somatostatine peut également apparaître lors des conditions pathologiques suivantes :

- tumeurs indifférenciées provenant de tissus dérivés de la crête neurale (parangangliomes, carcinomes médullaires de la thyroïde, neuroblastomes, phéochromocytomes)

- tumeurs de l'hypophyse
- tumeurs endocrines du poumon (carcinome à petites cellules)
- méningiomes
- carcinomes mammaires
- maladies lympho-prolifératives (maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens)

De plus, la possibilité de fixation dans des zones de concentration élevée de lymphocytes (inflammations subaiguës) doit être envisagée.

Si le patient n'est pas correctement préparé pour l'examen, la fixation dans l'intestin peut être non spécifique et influencer la qualité des images. Une accumulation non spécifique significative dans le tractus digestif pourrait être mal interprétée et signalée de manière erronée comme étant pathologique ou pourrait gêner l'évaluation correcte des images.

**Limites d'utilisation**

Les tumeurs sans récepteurs ne sont pas visualisées.

Chez certains patients souffrant de TNE-GEP, la densité de récepteurs est insuffisante pour permettre la visualisation avec <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints d'un insulino<sup>m</sup>e et de carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3).

L'efficacité de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC pour contrôler le succès du

traitement (suivi) et la sélection des patients pouvant bénéficier d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide n'a pas été établie. Concernant les limites d'utilisation pour l'évaluation ou la réévaluation du stade, voir le chapitre « Pharmacodynamique ».

**Après l'examen**

Tout contact étroit avec des enfants en bas âge ou des femmes enceintes doit être évité pendant les 24 premières heures après l'utilisation du médicament.

**Mises en garde particulières**

TEKTROTŸD contient du sodium en quantité inférieure à 1 mmol (23 mg) par dose, et est donc quasiment « sans sodium ».

La survenue de réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie exige l'interruption immédiate de l'administration du produit. Un traitement par voie intraveineuse doit être instauré si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge immédiate en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et instruments nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation. Un accès veineux doit être disponible pendant toute la procédure.

**Interactions**

Chez les patients prévus pour un examen diagnostique utilisant <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, il est recommandé sur la base d'observations empiriques d'interrompre temporairement les traitements par des analogues de la somatostatine (qu'ils comportent ou non des isotopes radioactifs) afin d'éviter un blocage éventuel des récepteurs de la somatostatine :

- analogues à durée d'action courte
  - au moins trois jours avant l'examen prévu
- analogues à longue durée d'action
  - lanréotide – au moins 3 semaines
  - octréotide – au moins 5 semaines avant l'examen prévu

L'interruption du traitement par des analogues de la somatostatine en préparation de la scintigraphie peut provoquer des effets indésirables graves, généralement un retour des symptômes observés avant l'instauration du traitement.

Aucune étude systématique portant sur les interactions n'a été réalisée. Les données concernant les interactions possibles sont limitées.

**Grossesse, allaitement**

**Femmes en âge de procréer**

Quand l'administration d'un médicament radioactif est prévue chez une femme en âge de procréer, il est important de vérifier si la patiente est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme étant enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (lors d'aménorrhée, de cycles irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas une exposition aux radiations doivent être proposées (si possible) à la patiente.

**Grossesse**

Les examens de médecine nucléaire chez la femme enceinte impliquent également l'exposition du fœtus à des radiations. Pour cette raison, des examens ne doivent être réalisés pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et que si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et l'enfant à naître.

**Allaitement**

Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il est nécessaire de vérifier si l'option de repousser l'examen à une date après la fin de l'allaitement est cliniquement justifiable et d'examiner quel radiopharmaceutique parait le mieux approprié en considérant le passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 24 heures et le lait tiré doit être éliminé.

**Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

TEKTROTŸD n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

**Effets indésirables**

**Liste des effets indésirables sous forme de tableau**

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la convention suivante :

Très fréquents (≥ 1/10)

Fréquents (< 1/10, ≥ 1/100)

Occasionnels (< 1/100, ≥ 1/1000)

Rares (< 1/1000, ≥ 1/10'000)

Très rares (< 1/10,000)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)

Très rares : des céphalées transitoires ou des douleurs épigastriques peuvent se manifester immédiatement après l'injection de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

Les rayons ionisants peuvent induire des cancers et des anomalies génétiques. La dose efficace étant d'environ 3,7 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 740 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

<b>Classes de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes (par exemple dyspnée, coma, urticaire, érythème, éruption cutanée, prurit, œdème de diverses localisations, p.ex. au visage).	Seul cas*
Affections du système nerveux	Réactions vasovagales (par exemple syncope, tachycardie, bradycardie, sensations vertigineuses, céphalées, vue trouble, bouffées vasomotrices [troueur faciale, sensation de chaleur]).	Seul cas*
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées, diarrhée.	Seul cas*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site de l'injection (par exemple cellulite, douleurs, érythème, tuméfaction)	Seul cas*

\* Effets indésirables décrits dans des rapports spontanés

**Annonce de réactions indésirables présumées**

l'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice- risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

**Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Un surdosage est peu probable lorsque le médicament radiopharmaceutique est administré sous forme d'injection unique à visée diagnostique. En cas de surdosage de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, l'élimination du radionucléide doit être augmentée par l'administration de liquide et des mictions fréquentes.

**Propriétés/Effets**

**Code ATC :** V09A07

***Groupe pharmacothérapeutique :***

Divers, produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, détection d'une tumeur, dérivés du <sup>99m</sup>Tc-Technétium, <sup>99m</sup>Tc-Technétium hyncic-octréotide.

**Mécanisme d'action**

EDDA/HYNIC-TOC marqué au technétium (<sup>99m</sup>Tc) se lie avec une haute affinité aux sous-types 2 et 5 des récepteurs de la somatostatine, ainsi qu'au sous-type 3 mais avec une moindre affinité.

**Pharmacodynamique**

Aux quantités de substance et activités utilisées pour les examens à visée diagnostique, <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

**Efficacité clinique**

Il n'y a pas d'étude incluant exclusivement ou en majorité des patients atteints de TNE-GEP qui offre des résultats comparatifs directs de la performance technique (qualité d'image et fixation par les tumeurs/ tissus) et de la performance diagnostique (sensibilité et spécificité) de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC versus (<sup>111</sup>In)-pentétréotide chez les mêmes patients et dans les mêmes contextes cliniques.

Dans la population cible atteinte de TNE-GEP trois études publiées ont évalué la performance diagnostique de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC sur la base de plusieurs standards de référence combinés (histopathologie ou chirurgie ou suivi). Dans l'étude de Gomez et al. 2010, portant sur 32 patients atteints de TNE-GEP confirmée par histologie ou suspectée cliniquement (22 tumeurs carcinoïdes, 2 insulinomes, 2 gastrinomes et 6 tumeurs non-spécifiques), la sensibilité et la spécificité étaient de respectivement 94 % (16/17) et 100 % (15/15) pour la détection de la tumeur primitive et de respectivement 79 % (11/14) et 100 % (18/18) pour la détection de métastases. Sepulveda et al. 2012 ont réalisé des scintigraphies chez 56 patients suspects d'être porteurs de tumeurs neuroendocrines, principalement de TNE-GEP, afin de détecter la tumeur primitive ou les métastases, et ont trouvé une sensibilité et une spécificité de respectivement 88,4 % (78 - 97 %) et de 92,3 % (64 - 100 %). Dans l'étude de Gabriel et al. 2005, la scintigraphie avec 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC réalisée chez 88 patients atteints de TNE-GEP avérées a donné une sensibilité de 77,5 % (31/40) et une spécificité de 50 % (1/2) pour l'évaluation initiale du stade, et de respectivement 83,3 % (25/30) et 100 % (16/16) pour la réévaluation du stade.