

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDIOMIBI 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de tétrafluoroborate de tétrakis (1-isocyanide-2-méthoxy-2-méthylpropyl) cuivre (I). Le radionucléide n’est pas inclus dans la trousse. Excipient à effet notoire : 0,009 mmol (0,2 mg) de sodium par flacon. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique. Ce produit consiste en une poudre lyophilisée blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué chez l’adulte. Concernant la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

Après préparation à l’aide d’une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi obtenue est indiquée pour :

- La détection et localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde) par scintigraphie de perfusion du myocarde.
- L’évaluation globale de la fonction ventriculaire par la technique du premier passage pour la détermination de la fraction d’éjection et/ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) avec synchronisation à l’ECG pour l’évaluation de la fraction d’éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques.
- La détection du cancer du sein par scintigraphie mammaire lorsque la mammographie n’est pas concluante, n’est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif.
- La localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs chez les patients atteints d’une forme récidivante ou persistante d’hyperparathyroïdie primaire et secondaire et chez les patients atteints d’hyperparathyroïdie primaire devant bénéficier d’une première chirurgie des parathyroïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction. Toute injection d’une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (NDR, Niveaux de Référence Diagnostiques) devrait être justifiée.

Les activités recommandées en injection intraveineuse chez un adulte de masse corporelle moyenne (70 kg) sont les suivantes :

Pour le diagnostic des défauts de perfusion coronarienne et des infarctus du myocarde :

400 - 900 MBq

Conformément aux recommandations européennes, les activités recommandées pour le diagnostic de l’ischémie myocardique sont:

Protocole sur deux jours : 600 - 900 MBq/examen. Protocole sur un jour : 400 - 500 MBq pour la première injection, et trois fois plus pour la seconde injection.

Au total, l’activité administrée ne doit pas dépasser 2 000 MBq dans le cas d’un protocole d’examen sur un jour et 1 800 MBq si le protocole prévoit l’examen sur deux jours. Si l’examen a lieu sur un jour, les deux injections (à l’issue de l’épreuve de stimulation et au repos) doivent être pratiquées à **deux heures** d’intervalle au minimum mais l’ordre est indifférent. Après l’injection lors de l’épreuve de stimulation, le patient est encouragé à poursuivre l’activité physique pendant encore une minute (si possible).

Pour le diagnostic de l’infarctus du myocarde, une injection au repos est habituellement suffisante.

Pour le diagnostic de l’ischémie myocardique, deux injections (à l’issue de l’épreuve de stimulation et au repos) sont nécessaires afin de pouvoir différencier les hypofixations myocardiques transitoires des hypofixations persistantes.

Pour l’évaluation globale de la fonction ventriculaire

600 - 800 MBq injectés en embole.

Pour la scintigraphie mammaire

700 - 1 000 MBq injectés en intraveineux, généralement dans le bras opposé à la lésion.

Pour la localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs

200 - 700 MBq injectés en embole. L’activité usuelle est comprise entre 500 et 700 MBq.

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction. Toute injection d’une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (NDR, Niveaux de Référence Diagnostiques) devrait être justifiée.

Insuffisance rénale

Le niveau d’activité administré doit être adapté car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

Insuffisance hépatique

De façon générale, la détermination de l’activité doit être adaptée chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, en commençant habituellement par l’activité correspondant à la valeur basse de l’intervalle des posologies recommandées.

Population pédiatrique

L’utilisation de ce médicament chez l’enfant et l’adolescent doit être envisagée, avec prudence, à l’issue d’une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques dans cette population. Les activités administrées chez l’enfant et l’adolescent peuvent être calculées d’après les recommandations de la table d’activité pédiatrique de l’EANM (European Association of Nuclear Medicine) ; l’activité administrée chez l’enfant et l’adolescent peut être calculée en multipliant l’activité basale (fournie à des fins de calcul) par le coefficient correspondant à la masse corporelle, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

A [MBq]administrée = activité basale × coefficient multiplicateur

Pour la détection tumorale l’activité basale est de 63 MBq. Lors du protocole d’examen cardiaque sur deux jours, les activités basales minimales et maximales sont respectivement de 42 et 63 MBq, (au repos et à l’issue de l’épreuve de stimulation). Lors du protocole d’examen cardiaque sur un jour, l’activité basale est de 28 MBq au repos et de 84 MBq à l’issue de l’épreuve de stimulation.

L’activité minimale à injecter quel que soit l’examen d’imagerie est de 80 MBq.

Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L’injection extravasculaire de ce médicament radioactif est à éviter absolument en raison du risque potentiel de lésion tissulaire. Présentation multidoses.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l’administration du médicament

Ce médicament doit être reconstitué avant d’être administré au patient. Pour les instructions concernant la reconstitution et le contrôle de la pureté radiochimique du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Concernant la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Imagerie cardiaque

L’acquisition est débutée 30 à 60 min environ après l’injection afin de permettre la clairance hépatobiliaire du produit. Un délai plus important peut être nécessaire lors de l’examen au repos ou lors de l’examen après stimulation pratiquée par administration des vasodilatateurs, en raison du risque d’activité sous-diaphragmatique élevée du technétium marqué au (^{99m}Tc). L’acquisition des images peut être réalisée jusqu’à 6 heures après l’injection car aucune variation significative de la concentration ou de la redistribution du traceur dans le myocarde n’a été démontrée. Le protocole d’examen peut être prévu sur un ou deux jours.

L’acquisition des images doit se faire de préférence selon le mode tomographique (tomographie par émission monophotonique, TEMP), avec ou sans synchronisation à l’ECG.

Pour la scintigraphie mammaire

Pour être optimale, l’acquisition des images mammaires est débutée 5 à 10 minutes après l’injection, la patiente étant placée en décubitus ventral, le sein examiné pendant librement. Le produit est administré dans une veine du bras opposé au sein présentant l’anomalie suspectée. Si l’atteinte est bilatérale, l’injection sera administrée idéalement dans une veine dorsale du pied.

Gamma-caméra classique

La patiente est ensuite repositionnée de façon à laisser pendre le sein opposé et une acquisition des images de profil est pratiquée pour ce sein. Ensuite, une image antérieure est réalisée, la patiente étant en décubitus dorsal, les deux bras derrière la tête.

Détecteur dédié à l’imagerie des seins

Si un détecteur dédié à l’imagerie des seins est utilisé, un protocole pertinent spécifique à l’appareil doit être suivi afin d’obtenir les meilleures performances d’imagerie possibles.

Pour l’imagerie des glandes parathyroïdes

La marche à suivre pour l’acquisition des images en cas d’hyperparathyroïdisme varie selon le protocole choisi. Les méthodes d’examen les plus utilisées sont la technique par soustraction et la technique en deux temps, qui peuvent être réalisées conjointement.

Pour la technique par soustraction, il est possible d'utiliser soit de l'iode (¹²³I) de sodium soit du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium pour l'imagerie de la glande thyroïde dans la mesure où ces produits radiopharmaceutiques font l’objet d’une rétention dans les tissus thyroïdiens fonctionnels. Cette image est soustraite de l’image obtenue avec le technétium (^{99m}Tc) sestamibi, et le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique reste visible après la soustraction.

Lorsque l’iode (¹²³I) de sodium est utilisé, une activité de 10 à 20 MBq est administrée par voie orale. Les images du cou et du thorax peuvent être obtenues quatre heures après l’administration. Après l’acquisition des images avec l’iode (¹²³I) de sodium, 200 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés et les images sont acquises 10 minutes après l’injection selon la technique de double acquisition avec 2 pics d’énergie gamma (140 keV pour le technétium (^{99m}Tc) et 159 keV pour l’iode (¹²³I)).

Lorsque le pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium est utilisé, une activité de 40 à 150 MBq est injectée et les images du cou et du thorax sont acquises 30 minutes plus tard. Par la suite, 200 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés et une seconde acquisition des images est effectuée 10 minutes plus tard.

Si la technique en deux temps est employée, 400 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés 10 minutes avant de procéder à la première acquisition des images du cou et du médiastin. L’acquisition des images du cou et du médiastin est renouvelée après une période d’élimination de 1 à 2 heures.

Les images acquises en mode planaire peuvent être complétées par un examen TEMP ou TEMP/TDM lors des temps précoces ou tardifs.

4.3. Contre-indications

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

Lors des examens de scintigraphie myocardique avec épreuve de stimulation, il faut prendre en compte les contre-indications générales applicables à la stimulation ergométrique ou à l’épreuve pharmacologique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Potentiel de réactions d’hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d’hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l’administration du produit médicamenteux doit être immédiatement in-

terrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d’urgence, il convient d’avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d’intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l’exposition aux radiations doit se justifier sur la base des bénéfices attendus. L’activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d’obtenir l’information diagnostique requise.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin chez ces patients car une exposition accrue aux radiations est possible (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l’usage pédiatrique, voir rubrique 4.2.

L’indication doit être évaluée avec soin car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l’adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l’examen et invité à uriner aussi fréquemment que possible pendant les premières heures suivant l’examen afin de réduire l’exposition aux radiations.

Pour la scintigraphie cardiaque

Le patient doit, si possible, être à jeun depuis **au moins** quatre heures lors de l’examen. Il est recommandé que le patient absorbe une légère collation composée d’aliments lipidiques ou boive un ou deux verre(s) de lait après chaque injection et avant l’acquisition des images. Cette précaution augmente la clairance hépatobiliaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, réduisant ainsi l’activité hépatique lors de l’acquisition des images.

Interprétation des images obtenues avec le technétium (^{99m}Tc) sestamibi
Interprétation de la scintigraphie mammaire

Les lésions mammaires d'un diamètre inférieur à 1 cm peuvent ne pas être systématiquement détectées par la scintigraphie mammaire car la sensibilité du technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour la détection de ces lésions est faible. L’obtention d’un résultat négatif à l’examen n’exclut pas la présence d’un cancer du sein, en particulier dans le cas d’une lésion d’une aussi petite taille.

Après l’injection

Les contacts rapprochés avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être évités pendant les 24 heures suivant l’injection.

Mises en garde spécifiques

Lors des examens de scintigraphie myocardique avec épreuve de stimulation, il faut prendre en compte les contre-indications et précautions générales applicables à la stimulation ergométrique ou à l’épreuve pharmacologique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

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

Les médicaments affectant la fonction myocardique et/ou le débit sanguin peuvent engendrer des résultats faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. En particulier, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques réduisent la consommation d’oxygène et affectent donc également la perfusion et les bêtabloquants inhibent l’augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant l’épreuve de stimulation. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l’interprétation des résultats de la scintigraphie. Les recommandations des directives applicables concernant les épreuves de stimulation ergométrique ou pharmacologique doivent être observées.

Lorsque la technique par soustraction est utilisée pour l’imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs, l’utilisation récente de produits de contraste radiologiques à base d’iode, de médicaments utilisés pour le traitement de l’hyperthyroïdie ou de l’hypothyroïdie ou de plusieurs autres médicaments, est susceptible de réduire la qualité de l’imagerie thyroïdienne, voire de rendre la soustraction impossible. Pour la liste complète des interactions médicamenteuses éventuelles, voir le RCP de l’iode (¹²³I) de sodium ou du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium.

Population pédiatrique

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l’administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Toute femme n’ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu’à preuve du contraire. En cas de doute, sur la présence éventuelle d’une grossesse (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d’autres techniques n’impliquant pas de rayons ionisants (s’il en existe) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides pratiqués chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne doivent être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez une femme qui allaite, il convient d’envisager la possibilité de retarder l’administration du radionucléide jusqu’à la fin de l’allaitement et de déterminer l’agent radiopharmaceutique le plus approprié, en gardant à l’esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel.

Si l’administration du médicament est jugée nécessaire, l’allaitement doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé.

Les contacts rapprochés avec les nourrissons doivent être évités pendant les 24 heures suivant l’injection.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n’a été réalisée.

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

CARDIOMIBI n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant décrit les groupes de fréquence utilisés dans cette rubrique :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire :

Rare : sévères réactions d’hypersensibilité de type dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie et vomissements (généralement dans les deux heures suivant l’administration), œdème de Quincke. Autres réactions d’hypersensibilité (réactions allergiques affectant la peau et les muqueuses avec exanthème [prurit, urticaire, œdème], vasodilatation).

Très rare : d’autres réactions d’hypersensibilité ont été décrites chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : céphalées

Rare : crises convulsives (peu après l’administration), syncope.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : douleur thoracique/angine de poitrine, anomalies de l’ECG.

Rare : arythmie.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées

Rare : douleur abdominale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Rare : réactions locales au site d’injection, hypoesthésie et paresthésie, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée: érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : immédiatement après l’injection, un goût métallique ou amer, associé dans certains cas à une sécheresse buccale et une altération de la perception olfactive, peut être ressenti.

Rare : fièvre, fatigue, étourdissements, douleur pseudo-arthritique transitoire, dyspepsie.

Autres troubles :

L’exposition aux rayons ionisants a été associée à l’induction de cancers et à l’apparition potentielle d’anomalies congénitales. La dose efficace étant de 16,4 mSv lorsque l’activité maximale recommandée de 2 000 MBq (500 MBq au repos et 1 500 MBq après épreuve de stimulation) est administrée dans le cadre d’un protocole sur 1 jour, la fréquence de survenue de ces réactions indésirables est indéterminée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas d’administration d’une dose excessive du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, la dose de radiation absorbée par le patient doit être réduite, si possible, en augmentant l’élimination du radionucléide par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut être utile d’estimer la dose efficace reçue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique ; Composés de technétium (^{99m}Tc), code ATC : V 09G A01.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques administrées pour les examens diagnostiques, la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi ne semble pas avoir d’activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après reconstitution à l’aide d’une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, le complexe suivant se forme (technétium (^{99m}Tc) sestamibi) :

[^{99m}Tc (MIBI)]₂⁺ où : MIBI = 2-méthoxy-isobutyl-isonitriile

Biodistribution

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi injecté par voie IV stricte se distribue rapidement dans les tissus : 5 minutes après l’injection, environ 8% seulement de l’activité injectée est encore présent dans le compartiment sanguin. La distribution physiologique du technétium (^{99m}Tc) sestamibi inclue les glandes salivaires, la thyroïde, le myocarde, le foie, la vésicule biliaire, le gros intestin, l’intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes et les muscles squelettiques, et occasionnellement dans les plaques aréolaires. Une fixation homogène de faible niveau dans le sein ou l’aisselle est normale.

Scintigraphie de perfusion du myocarde

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est un complexe cationique qui diffuse passivement au travers des membranes capillaire et cellulaire. Au sein de la cellule, il est capté et retenu dans les mitochondries et sa rétention reflète la viabilité des cellules myocardiques. Après une injection intraveineuse, il est distribué dans le myocarde en fonction de la perfusion et de la viabilité du myocarde. La fixation myocardique, qui dépend du débit coronaire, est de 1,5% de l’activité injectée à l’issue d’une épreuve de stimulation et de 1,2% de celle injectée au repos. Cependant, les cellules endommagées de façon irréversible ne fixent plus le technétium (^{99m}Tc) sestamibi. L’hypoxie réduit le taux d’extraction myocardique. Sa redistribution est très limitée et des injections distinctes sont donc nécessaires pour les examens après épreuve de stimulation et au repos.

Pour la scintigraphie mammaire

La fixation tissulaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi dépend principalement de la vascularisation, laquelle est généralement accrue dans les tissus tumoraux. Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi s’accumule dans diverses tumeurs et le plus notablement dans les mitochondries. Sa fixation est liée à l’augmentation du

et à la prolifération cellulaire. Son accumulation cellulaire est réduite lorsque les protéines de résistance multi-drogue (MDR) sont surexprimées.

Imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi se fixe aussi bien dans les tissus parathyroïdiens que dans les tissus thyroïdiens fonctionnels mais il est habituellement éliminé plus rapidement des tissus thyroïdiens normaux que des tissus parathyroïdiens anormaux.

Élimination

L'élimination du technétium (^{99m}Tc) sestamibi se fait principalement par l'intermédiaire des reins et du système hépatobiliaire. L'activité du technétium (^{99m}Tc) sestamibi accumulée dans la vésicule biliaire est retrouvée dans l'intestin dans l'heure qui suit l'injection. Environ 27 % de l'activité injectée est éliminé par voie rénale en 24 heures, et approximativement 33% est éliminé dans les selles en 48 heures. Les propriétés pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépaticue n'ont pas été déterminées.

Demi-vie

La demi-vie biologique myocardique du technétium (^{99m}Tc) sestamibi est d'environ 7 heures au repos et après épreuve de stimulation. La demi-vie efficace, qui tient compte des demi-vies biologique et physique (décroissance radioactive), est approximativement de 3 heures pour le cœur et approximativement de 30 minutes pour le foie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité aiguë par voie intraveineuse chez la souris, le rat et le chien, la plus faible dose de produit reconstitué ayant entraîné des décès a été de 7 mg/kg (dose exprimée en tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (II) chez la rate. Ceci correspond à 500 fois la dose maximale utilisée chez l'être humain (DMH), à savoir 0,014 mg/kg chez l'adulte (70 kg). Aucun effet lié à l'administration n'a été constaté chez le rat et le chien aux doses respectives de 0,42 mg/kg (30 fois la DMH) et de 0,07 mg/kg (5 fois la DMH) de produit reconstitué pendant 28 jours. Lors des administrations répétées, les premiers symptômes de toxicité sont apparus lors de l'administration de 150 fois la dose quotidienne pendant 28 jours.

L'administration extravasculaire chez l'animal a provoqué des inflammations aiguës avec œdème et hémorragies au site d'injection.

Aucune étude de toxicologie n'a été réalisée concernant les effets du médicament sur la reproduction.

Le tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1-isocyanide) cuivre (I) n'a présenté aucune activité génotoxique lors des tests d'Ames, de tests de mutation sur cellules de mammifères CHO/HPRT et de tests d'échange de chromatides sœurs. À des concentrations cytotoxiques, une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques a été observée lors du test in vitro sur les lymphocytes humains. Aucune activité génotoxique n'a été notée lors du test in vivo du micronucléus de souris à 9 mg/kg. Il n'y a pas eu d'études destinées à évaluer le potentiel cancérogène du produit radiopharmaceutique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté
Chlorhydrate de L-cystéine monohydraté
Citrate de sodium dihydraté
D-mannitol

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3. Durée de conservation

1 an.

Après marquage : la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée à 12 heures. Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C après le marquage.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture, de marquage et de dilution exclue le risque de contamination microbiologique.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Lors du transport (7 jours au maximum), jusqu'à 35°C.

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

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL en verre (de type I), fermé au moyen d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle serti par une capsule en aluminium.

Les flacons sont emballés dans des boîtes en carton, et des boîtes de 3 ou 6 flacons sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises. Le contenu du flacon doit être utilisé exclusivement pour la préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir fait l'objet de la procédure de préparation préalable.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise à tout moment au cours de la préparation de ce produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être réalisée de façon à limiter au maximum le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. L'utilisation de protections plombées adéquates est impérative. Le contenu de la trousse n'est pas radioactif avant préparation extemporanée. Par contre, après ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être placée dans une protection de plomb appropriée.

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

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

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

NATIONAL CENTRE FOR NUCLEAR RESEARCH

ANDRZEJ SOŁTAN 7

05-400 OTWOCK

POLOGNE

Tél. : +48 22 718 07 00

Fax : +48 22 718 03 50

Courriel : polatom@polatom.pl

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

- 34009 574 397 0 5 : 24,675 mg de poudre, boîte de 3.
- 34009 575 246 6 1 : 24,675 mg de poudre, boîte de 6.

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

11/03/2009 / 03/07/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29/08/2019

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit à l'aide d'un générateur (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) et décroît en émettant des rayons gamma ayant une énergie moyenne de 140 keV et selon une période radioactive de 6,02 heures pour don-

ner du technétium (⁹⁹Tc) qui, au regard de sa longue période radioactive de 2,13 x 10⁵ années, peut être considéré comme quasi-stable.

Les données répertoriées ci-dessous sont issues de l'ICRP 80 et ont été calculées sur la base des hypothèses suivantes : après injection intraveineuse, la substance quitte rapidement la circulation sanguine et se fixe principalement dans les tissus musculaires (y compris myocardique), le foie et les reins et, dans une moindre proportion, dans les glandes salivaires et la thyroïde. Lorsque la substance est injectée dans le cadre d'une épreuve d'effort, la captation par le cœur et les muscles squelettiques est considérablement augmentée, tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est plus faible. La substance est excrétée à 75% par le foie et à 25% par les reins.

	Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an

Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sein	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Paroi de la vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,100	0,320
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(Côlon ascendant	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170)
(Côlon descendant	0,019	0,025	0,041	0,065	0,120)
Cœur	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
Foie	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Poumons	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscles	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Œsophage	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaires	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancréas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Moelle rouge	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glandes salivaires	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038

Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
------------------	--------	--------	--------	--------	-------

Dose efficace [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053
--------------------------------	---------------	--------------	--------------	--------------	--------------

	Dose absorbée de radiations par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (après stimulation)				
Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an

Surrénales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vessie	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Surfaces osseuses	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerveau	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Sein	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Paroi de la vésicule biliaire	0,033	0,038	0,049	0,086	0,260
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestin grêle	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Côlon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
(Côlon ascendant	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130)
(Côlon descendant	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Cœur	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,110
Foie	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Poumons	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscles	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Œsophage	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023

Ovaires	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancréas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Moelle rouge	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glandes salivaires	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Peau	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017

Rate	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicules	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Thyroïde	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035

Organes restants	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
------------------	--------	--------	--------	--------	-------

Dose efficace [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045
--------------------------------	---------------	--------------	--------------	--------------	--------------

La dose efficace a été calculée pour un délai entre deux mictions de 3,5 heures chez l'adulte.

Imagerie cardiaque

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 2 000 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 16,4 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 500 MBq au repos et de 1 500 MBq après épreuve de stimulation.

Lors de l'administration d'une activité de 2 000 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le myocarde, est de 14 mGy et les doses d'irradiation au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 69, 57 et 46,5 mGy. La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1 800 MBq (900 MBq au repos et 900 MBq après épreuve de stimulation) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi dans le cadre d'un protocole sur deux jours chez un adulte de 70 kg est d'environ 15,2 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 1 800 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 12,2 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 64,8 55,8 et 44,1 mGy.

Pour la scintigraphie mammaire

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1 000 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 9 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 1 000 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, le sein, est de 3,8 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 39, 36 et 27 mGy.

Pour l'imagerie des glandes parathyroïdes

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 6,3 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 700 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 3,7 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 27,3, 25,2 et 18,9 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIO-PHARMACEUTIQUES

Le prélèvement du produit doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant la désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée au travers du bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'une protection de plomb adaptée et d'une aiguille stérile jetable ou à l'aide d'un système de dispensation automatisé agréé.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Avant l'administration, la dilution du produit marqué avec une solution de chlorure de sodium (solution physiologique à 0,9 %) est possible.

Instructions pour la préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi

A) Protocole par ébullition

La préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour injection doit être réalisée en suivant la procédure aseptique suivante :

- Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation.

- Placer le flacon de lyophilisat dans un conteneur de protection contre les rayonnements blindé en plomb portant la date, l'heure de préparation, le volume et l'activité.
- À l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée en plomb (perçant le bouchon plastique), introduire 1 – 5 mL d'éluat de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium pour injection [produit à l'aide d'un générateur de radionucléide disposant d'une autorisation de mise sur le marché] d'activité maximale de 11 GBq (ou un volume d'éluat ajusté à la radioactivité désirée avec une solution saline physiologique) dans un flacon placé dans le conteneur blindé en plomb. Un volume d'au moins 5 mL de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium pour injection sera utilisé pour une activité maximale de 11 GBq.
- Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent au volume d'éluat injecté afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu (environ 1 minute).
- Enlever le flacon de sa protection de plomb et le placer **à la verticale** dans un bain-marie dûment blindé, de façon à éviter tout contact entre l'eau bouillante et la capsule en aluminium, et porter à ébullition pendant 10 – 12 minutes. Les 10 à 12 minutes sont décomptées à partir du moment où l'eau **recommence à bouillir**.

Remarque : le flacon **doit** rester vertical pendant toute la durée de l'ébullition. Veiller à ce que le bouchon dépasse le niveau de la surface de l'eau du bain-marie.

- Retirer le flacon du bain-marie, le placer dans un conteneur en plomb et le laisser refroidir à température ambiante (environ 15 minutes).
- Examiner le contenu du flacon afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- En utilisant une technique aseptique, prélever le technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour injection à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser le radiopharmaceutique dans les douze (12) heures suivant sa préparation.
- La pureté radiochimique doit être vérifiée avant l'administration au patient en utilisant la méthode de radio-chromatographie en couche mince décrite ci-dessous ou la méthode décrite dans la monographie n° 1926 de la Pharmacopée Européenne [solution injectable de technétium (^{99m}Tc) sestamibi].

Remarque : dès lors qu'un flacon contenant une solution radioactive est chauffé, il existe un risque de fissuration et de contamination significative.

B) Procédure par thermocycleur

La préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour injection doit être réalisée en suivant la procédure aseptique suivante :

- Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation.
- Placer le flacon de lyophilisat dans un conteneur de protection contre les rayonnements blindé en plomb portant la date, l'heure de préparation, le volume et l'activité.
- À l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée en plomb (perçant le bouchon plastique), introduire 1 – 5 mL d'éluat de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium pour injection [produit à l'aide d'un générateur de radionucléide disposant d'une autorisation de mise sur le marché] d'activité maximale de 11 GBq (ou un volume d'éluat ajusté à la radioactivité désirée avec une solution saline physiologique) dans un flacon placé dans le conteneur blindé en plomb. Un volume d'au moins 5 mL de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium pour injection sera utilisé pour une activité maximale de 11 GBq.
- Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d