

fr DÉNOMINATION DÉS CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	Poids [kg]	Coefficient multiplicateur	Poids [kg]	Coefficient multiplicateur
Tetrofosmin Rotop 0,23 mg Trousse pour préparation radiopharmaceutique	3	1	32	7,29
	4	1,14	34	7,72
	6	1,71	36	8,00
	8	2,14	38	8,43
	10	2,71	40	8,86
	12	3,14	42	9,14
	14	3,57	44	9,57
	16	4,00	46	10,00
	18	4,43	48	10,29
	20	4,86	50	10,71

La trousse contient deux flacons différents : Flacon 1 et flacon 2
Le flacon 1 contient 0,23 mg de tétrófosmine sous forme de (bis) tétrafluoroborate de tétrófosmine.
Le flacon 2 contient 2,5 ml de solution de bicarbonate de sodium (0,2 M).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

3. FORME PHARMACEUTIQUE
Trousse pour préparation radiopharmaceutique.
Flacon 1 : poudre blanche à blanc cassé
Flacon 2 : solution incolore, limpide
Pour radiomarkage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est a usage diagnostique uniquement. Il est indiqué chez les adultes. Pour la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

Après radiomarkage avec une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) ainsi obtenue est indiquée pour :

Imagerie myocardique

La tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) est un agent de la perfusion myocardique indiqué comme appoint pour le diagnostic et la localisation de l'ischémie myocardique et/ou de l'infarctus du myocarde. Chez les patients subissant une scintigraphie de perfusion du myocarde, la tomographie d'émission monophotonique du myocarde (TEMP) synchronisée à l'ECG peut être utilisée pour évaluer la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche et motricité de la paroi).

Imagerie des tumeurs du sein

La tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) est indiquée comme appoint aux évaluations initiales (p. ex. palpation, mammographie ou autres modalités d'imagerie et/ou des cytologie) en vue de caractériser la malignité des lésions du sein dans les cas où tous ces autres tests recommandés n'étaient pas concluants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, y compris les personnes âgées

La posologie dépend des caractéristiques de la gamma-caméra et des modalités de reconstruction. L'injection d'activités supérieures aux doses de référence diagnostiques (DRL, Diagnostic Reference Levels) doit être justifiée.

Les plages d'activité recommandées en injection intraveineuse chez un patient adulte de masse corporelle moyenne (70 kg) sont les suivantes :

Imagerie myocardique

Pour le diagnostic et la localisation de l'ischémie myocardique (en utilisant le technétium d'imagerie planaire ou par TEMP) et l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par TEMP, la procédure habituelle consiste à réaliser deux injections intraveineuses de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc), dont l'une est donnée à l'effort et l'autre au repos. Les deux administrations peuvent être données dans n'importe quel ordre (au repos en premier puis à l'effort, ou vice versa).

Lorsque les injections au repos et à l'effort sont administrées le même jour, l'activité administrée pour la deuxième dose devrait entraîner un taux myocardique au moins trois fois supérieure à l'activité résiduelle de la première dose. L'activité recommandée pour la première dose est de 250 à 400 MBq et l'activité recommandée pour la deuxième dose administrée au moins 1 heure plus tard est de 600 à 800 MBq. Pour les études employant la TEMP, l'utilisation d'activités à l'extrémité supérieure de ces plages est justifiée.

Lorsque les injections au repos et à l'effort sont administrées sur des jours différents, l'activité recommandée pour chaque dose de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) est de 400 à 600 MBq. Pour les études chez certains patients (p. ex. en cas d'obésité abdominale ou de poitrine volumineuse chez les femmes) et pour les examens par TEMP, l'utilisation d'activités à l'extrémité supérieure de cette plage est justifiée.

L'activité totale administrée pour les études d'imagerie myocardique à l'effort et au repos, qu'elles soient réalisées sur un ou deux jours, doit être limitée à 1 200 MBq.

Comme appoint pour le diagnostic et la localisation de l'infarctus du myocarde, une seule injection de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) de 250 à 400 MBq au repos est suffisante.

Imagerie du sein

Pour le diagnostic et la localisation des lésions présumée du sein, la méthode préconisée utilise une seule injection de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) de 500 à 750 MBq. L'injection doit de préférence être réalisée dans une veine de pli ou dans un site autre que le bras du côté de la lésion présumée du sein.

Insuffisance rénale

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution l'activité à administrer chez ces patients car l'exposition aux radiations pourrait être plus élevée.

Insuffisance hépatique

De façon générale, la détermination de l'activité devra se faire avec prudence chez les patients en insuffisance hépatique, en commençant à la limite inférieure de l'intervalle des posologies recommandées.

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent, il convient de considérer avec prudence la nécessité d'une utilisation sur la base des besoins cliniques et après évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. Les activités administrées chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées conformément aux recommandations de la carte de posologie pédiatrique de l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM) ; elles peuvent être calculées en multipliant une activité de référence (aux fins de calcul) par les coefficients multiplicateurs en fonction de la masse corporelle indiqués dans le tableau suivant.

A [MBq] administrée = activité de référence × coefficient multiplicateur

L'activité de référence est de 63 MBq dans le cadre de la détection d'un cancer. Pour l'imagerie du cœur selon le protocole sur deux jours, les activités de référence minimales et maximales, respectivement, sont de 42 et 63 MBq pour chacun des examens cardiaques (au repos et à l'effort). Pour l'imagerie du cœur selon le protocole sur un jour, l'activité de référence est de 28 MBq au repos et de 84 MBq à l'effort. L'activité minimale pour tout examen d'imagerie est de 80 MBq.

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

Acquisition des images

Imagerie myocardique

L'imagerie planaire ou de préférence par TEMP nécessite un délai d'au moins 15 minutes après l'injection.

Il n'y a pas de données suggérant d'importants changements de la concentration myocardique ou de redistribution de la tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc). Par conséquent, les images peuvent être acquises jusqu'à environ quatre heures après l'injection.

Pour l'imagerie planaire, les vues standard (antérieure, antérieure oblique gauche à 40° - 45°, 65° - 70° et/ou latérale gauche) doivent être acquises.

Imagerie du sein

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. Une table d'imagerie spécialement conçue pour l'imagerie du sein par médecine nucléaire est recommandée. Une image latérale du sein dans lequel des lésions sont soupçonnées doit être obtenue en plaçant la caméra aussi proche que possible du sein.

La patiente doit ensuite être repositionnée de façon à laisser pendre le sein opposé pour acquisition d'images de profil. Ensuite, une image antérieure peut être réalisée, la patiente maintenant les bras derrière la tête.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des constituants du produit radiopharmaceutique marqué.
- Grossesse (voir la rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques
La possibilité d'hypersensibilité, y compris de réactions anaphylactiques/ anaphylactoides, doit toujours être envisagée. En cas de survenue de réactions d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue 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 une sonde d'intubation endotrachéale et du matériel de ventilation).

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. 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 les informations diagnostiques souhaitées.

Insuffisance rénale et hépatique

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque chez ces patients, car l'exposition aux radiations pourrait être plus élevée.

Population pédiatrique

Pour des informations relatives à l'usage pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

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 afin de réduire l'irradiation.

Imagerie myocardique

Il convient de demander aux patients de jeûner pendant la nuit ou de ne prendre qu'un petit-déjeuner léger le matin de la procédure.

Imagerie du sein

La patiente n'a pas besoin de jeûner avant l'injection.

Interprétation des images réalisées avec la tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc)

La scintigraphie mammaire ne détecte pas toutes les lésions mammaires d'un diamètre inférieur à 1 cm, en raison de la faible sensibilité de la tétrofosmin marquée au technétium (^{99m}Tc) pour ces lésions, qui est de 36 % par rapport au diagnostic histologique. Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'un cancer du sein, particulièrement dans le cas des petites lésions.

L'efficacité dans l'identification des lésions axillaires n'a pas été prouvée ; par conséquent, la scintigraphie mammaire n'est pas indiquée pour la stadification du cancer du sein.

Mises en garde particulières

Dans le cas des examens de scintigraphie myocardique à l'effort, il faut tenir compte des contre-indications et précautions générales associées à l'induction de l'effort ergométrique ou de la stimulation pharmacologique.

Ce produit médicamenteux contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg)

par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les précautions à prendre concernant le risque environnemental, voir la rubrique 6.6.

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

Aucune étude officielle sur l'interaction de Tétrófosmine Rotop avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

Cependant, aucune interaction n'a été signalée lors d'études dans lesquelles la tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) a été administrée à des patients recevant des traitements concomitants. Les médicaments qui modifient la fonction du myocarde et/ou la circulation sanguine, par exemple les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques ou les nitrates, peuvent conduire à des résultats faussement négatifs dans le diagnostic de la maladie coronarienne. Par conséquent, les résultats des études d'imagerie doivent toujours être considérés en tenant compte des médicaments pris par le patient.

4.6 Grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle 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 quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de

cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Tetrofosmin Rotop est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir rubrique 4.3).

Des études de toxicité sur la reproduction animale n'ont pas été réalisées avec ce produit. L'administration d'un radioélément à une femme enceinte implique également une irradiation du fœtus. L'administration de 250 MBq de tétrófosmine marquée au (^{99m}Tc) à l'effort, suivie de 750 MBq au repos, entraîne une dose absorbée dans l'utérus de 8,1 mGy. Une dose supérieure à 0,5 mGy (équivalente à l'exposition annuelle au rayonnement de fond) serait considérée comme un risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une femme qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement ou de se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel.

On ne sait pas si la tétrófosmine marquée au (^{99m}Tc) est excrétée dans le lait maternel ; par conséquent, si l'administration est considérée comme nécessaire, du lait maternisé doit être substitué à l'allaitement pendant au moins 12 heures.

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont reconnus pour la tétrófosmine marquée au (^{99m}Tc) :

Classes de systèmes d'organes	Très rare (moins de 1 sur 10 000)
Affections du système immunitaire	Œdème du visage, réaction d'hypersensibilité, réaction allergique, réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Maux de tête, vertiges, goût métallique, troubles de l'odorat et du goût Rougeur du visage, hypotension
Affections vasculaires	Dyspnée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées, sensation de brûlure de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit, éruption érythémateuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur
Investigations	Augmentation du nombre de globules blancs

Certaines réactions sont apparues après un délai de plusieurs heures après l'administration de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc). Des cas isolés de réactions graves ont été signalés, y compris de réactions anaphylactiques (moins de 1 patient sur 100 000) et de réaction allergique grave (un seul rapport).

Étant donné que la quantité de substance administrée est très faible, le risque majeur est causé par le rayonnement. L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au développement d'anomalies congénitales.

La dose effective étant de 7,3 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 1 200 MBq est administrée, la probabilité que ces effets indésirables se manifestent devrait être faible.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmpps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adrag@afgg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas d'administration d'un surdosage de rayonnement par tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc), la dose absorbée par le patient doit être réduite si possible en favorisant l'élimination du radionucléide du corps en augmentant la fréquence de miction et de défécation. Il peut être utile d'estimer la dose efficace administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents radiopharmaceutiques de diagnostic, système cardiovasculaire, composés de technétium (^{99m}Tc), code ATC : V09GA02.

Aucun effet pharmacologique n'est attendu à la suite de l'administration intraveineuse de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) à la posologie recommandée. Des études chez l'animal ont montré qu'il existe une relation linéaire entre l'absorption de tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) et le débit sanguin coronaire, ce qui confirme l'efficacité du complexe en tant qu'agent d'imagerie de perfusion myocardique.

En fonction de l'expérience clinique avec la scintigraphie de perfusion du myocarde synchronisée à l'ECG, cette méthode peut être utilisée pour surveiller les changements (ou la stabilité) de la fonction ventriculaire gauche au fil du temps. La fiabilité des évaluations de ce type en série devrait être comparable à celle d'autres techniques de mesure couramment utilisées (p. ex. la scintigraphie de pool sanguin intracardiaque synchronisée à l'ECG).

Des données limitées chez les animaux indiquent que la tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) est absorbée dans les cellules tumorales du sein.

Efficacité clinique

L'utilité diagnostique de la tétrófosmine marquée au technétium (^{99m}Tc) a été étudiée dans plusieurs essais cliniques.

Scintigraphie de perfusion myocardique :

Dans une étude multicentrique de 252 patients soupçonnés d'être atteints d'une maladie coronarienne, une imagerie à la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc a été réalisée à l'effort et au repos, avec deux injections séparées du radiotraceur à 4 heures d'intervalle le même jour, et des images planaires ont été obtenues. L'angiographie coronarienne a été utilisée comme norme de référence. La tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc a présenté une sensibilité de 77 %, une spécificité de 58 %, une valeur prédictive positive de 89 % et une valeur prédictive négative de 37 %.

Scintigraphie mammaire :

Dans une étude prospective auprès de 137 patients présentant des lésions suspectes à la mammographie et/ou à l'échographie haute résolution, la sensibilité de la scintimammographie à la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc

était de 90 %, la spécificité de 80 %, la valeur prédictive positive de 71 % et la valeur prédictive négative de 93 % pour l'imagerie planaire, tandis que la TEMP a obtenu des valeurs respectives de 93 %, 76 %, 68 % et 95 %.

Population pédiatrique

Peu de rapports sont disponibles concernant l'utilisation du ^{99m}Tc chez les enfants, et portent surtout sur les malformations cardiaques et la maladie de Kawasaki. Proyo *et al.* ont présenté une étude de cas d'un garçon de 14 ans pour qui un pont myocardique à l'effort était décelable par angiographie coronarienne et confirmé par imagerie de perfusion myocardique avec 430 MBq de tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc au repos et à l'effort physique. Les auteurs en ont conclu que le pont myocardique est un diagnostic différentiel rare et important pour la douleur de type angine de poitrine dans l'enfance sans cardiomyopathie hypertrophique. Eklund-Joelsson *et al.* ont rapporté les résultats de la scintigraphie de perfusion myocardique à la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc, effectuée 4 à 15 ans après l'intervention chirurgicale chez 12 patients atteints d'atrésie pulmonaire, et qui ont mis en évidence des défauts de perfusion chez 9 enfants sur 12. Mostafa *et al.* ont confirmé que la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc est une technique non invasive de diagnostic adaptée pour la détection de défauts de perfusion myocardique chez les patients atteints de la maladie de Kawasaki, ainsi qu'avant et après un pontage coronarien.

Kashyap *et al.* ont évalué la faisabilité et les résultats de la scintigraphie de perfusion myocardique à l'effort avec la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc ou le thallium 201 chez 84 enfants atteints de la maladie de Kawasaki. Les auteurs ont trouvé des défauts de perfusion réversibles chez 12 patients et ont conclu que des défauts de perfusion réversible peuvent être observés chez des patients asymptomatiques atteints de la maladie de Kawasaki. Lim *et al.* ont étudié la sécurité d'emploi et l'utilité de la perfusion myocardique à l'effort (exercice) avec la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc chez 11 enfants ayant des antécédents de la maladie de Kawasaki. Il n'y a pas eu d'effets indésirables associés à l'injection du radioisotope. Dix des 11 patients ont présenté des tests normaux. Le seul sujet ayant présenté un scanner anormal avait un défaut fixe minimal (2 %) dans la paroi ventriculaire gauche. Les auteurs ont conclu que la perfusion myocardique à l'effort est une méthode sûre et utile pour l'évaluation de la perfusion myocardique chez les enfants coopératifs ayant des antécédents de la maladie de Kawasaki et constitue un appoint utile aux méthodes conventionnelles pour la stratification du risque coronaire chez ces patients. Fu *et al.* ont montré une mauvaise concordance entre l'échographie 2D et la méthode à la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc chez 28 enfants, ainsi qu'entre la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc à l'effort ou sous dipyridamole par TEMP et l'angiographie coronaire chez 29 enfants atteints de la maladie de Kawasaki.

En conclusion, la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc est utilisée dans certaines indications précises chez les enfants et fournit des informations complémentaires aux autres méthodes de diagnostic. L'avantage potentiel de l'imagerie à la tétrófosmine marquée au ^{99m}Tc chez les enfants doit être soigneusement évalué en tenant compte du risque potentiel de l'exposition aux rayonnements.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption par les organes

L'absorption par le myocarde est rapide, atteignant un maximum d'environ 1,2 % de la dose injectée et une rétention suffisante pour permettre l'imagerie du myocarde par techniques planaires ou TEMP à partir de 15 minutes et jusqu'à 4 heures après l'administration.

Élimination

La tétrófosmine marquée au technétium ^{99m}Tc est rapidement éliminée du sang après l'injection intraveineuse ; moins de 5 % de l'activité administrée reste dans le sang total 10 minutes après l'injection. L'élimination des tissus de l'ordre de la moitié des os, des reins, du foie et l'activité est réduite dans ces organes après l'exercice, avec une augmentation de la séquestration dans le muscle squelettique. Environ 66 % de l'activité injectée est excrétée dans les 48 heures après l'injection, avec environ 40 % d'excrétion dans l'urine et 26 % dans les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité aiguë employant la tétrófosmine marquée au technétium ^{99m}Tc à des doses d'environ 1 050 fois la dose unique maximale chez l'homme n'ont pas révélé de mortalité ou d'importants signes de toxicité chez le rat et le lapin. Dans des études à doses répétées, des signes de toxicité ont été observés chez le lapin, mais seulement à des doses cumulées supérieures à 10 000 fois la dose unique maximale chez l'homme. Chez les rats recevant ces doses, il n'y a pas eu de signes significatifs de toxicité. Aucune étude sur la toxicité envers la reproduction n'a été effectuée.

La tétrófosmine n'a pas fait preuve de potentiel mutagène au cours d'études de mutagenécité *in vitro* ou *in vivo*. Aucune étude de cancérogénicité de la tétrófosmine n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon 1:

Chlorure stanneux dihydraté
Sulfosalcylate de disodium trihydraté
Gluconate de sodium
Mannitol

Flacon 2:

Bicarbonate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être