

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citrate de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ], CIS bio international, solution injectable.  
Référence : GA-67-MM-1

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] : 74 MBq/ml à la date de calibration.

Pour les excipients : cf. 6.1.

Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien.

Le gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] (numéro atomique : 31 ; masse atomique : 67) présente une demi-vie de 3,26 jours (78,29 heures). Il décroît en zinc stable [ $^{67}\text{Zn}$ ] par capture électronique en émettant des rayonnements gamma de 93 keV (38 %), 185 keV (21 %) et 300 keV (16,8 %). L'activité liée au gallium [ $^{66}\text{Ga}$ ] n'excède pas 0,2 % de l'activité totale.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection en flacon multidose.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

##### 4.1.1 Imagerie non spécifique et/ou localisation des tumeurs

Le gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut être utilisé en association avec d'autres techniques d'imagerie en vue du diagnostic, de la définition du stade et de la prise en charge ultérieure de lymphomes malins tels que les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Il peut être également utilisé ultérieurement afin d'apprécier la réponse à la chimiothérapie. La scintigraphie au gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut contribuer au diagnostic d'une néoplasie bronchique en précisant le degré d'envahissement médiastinal. Il a été également utilisé pour définir le degré de dissémination d'autres types de tumeurs primitives, avec une fiabilité des résultats assez variable.

#### 4.1.2 Localisation de lésions inflammatoires

Le gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut aider à établir le diagnostic de certaines pathologies inflammatoires, notamment celles intéressant le tissu pulmonaire telles que la sarcoïdose et les infections opportunistes à *Pneumocystis carinii*. Au cours de la sarcoïdose et des pneumopathies interstitielles, la captation est fonction de l'évolution de la maladie. Le gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut contribuer à mettre en évidence et/ou préciser la localisation de lésions inflammatoires extra-pulmonaires telles que les adénopathies tuberculeuses. Il peut également être utilisé dans le cadre du bilan d'une fièvre d'étiologie indéterminée. Cette technique ne fournit que des données non spécifiques concernant les foyers inflammatoires au sein de l'organisme. Celles-ci doivent être complétées par les résultats d'autres techniques d'imagerie ou des prélèvements biopsiques.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte et le sujet âgé :

Plage d'activité recommandée : 74 - 185 MBq.

Une activité de 37 MBq peut être suffisante dans le suivi de l'évolution d'une pneumopathie interstitielle. Une activité plus élevée en SPECT peut être nécessaire pour la visualisation des tumeurs (jusqu'à 260 MBq). Cette situation se rencontre le plus souvent au cours de la stadification des lymphomes médiastinaux.

Chez l'enfant :

Les données chez l'enfant sont limitées. Lorsqu'il n'est pas possible de recourir à des techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes, le citrate de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut être utilisé mais les activités seront diminuées en fonction de la masse corporelle ; la posologie recommandée est de 1,85 MBq/kg.

Le citrate de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] sera administré exclusivement par injection intraveineuse. Les examens d'imagerie peuvent être réalisés entre la 24<sup>ème</sup> et la 92<sup>ème</sup> heure après l'administration, mais dans le cas des tumeurs, ils seront effectués de préférence au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> jour après celle-ci. Dans le cadre du bilan de lésions inflammatoires, une scintigraphie précoce réalisable dès la 4<sup>ème</sup> heure après l'administration peut être contributive.

#### 4.3. Contre-indications

Aucune connue à ce jour.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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

Les images obtenues lors d'une scintigraphie pulmonaire réalisée 24 à 48 heures après l'administration du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] doivent être interprétées avec attention du fait de la possibilité d'une captation pulmonaire non spécifique du produit à ce stade : les images peuvent ne pas correspondre à une pneumopathie interstitielle. Le passage de conjugués du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] au niveau intestinal, à la suite d'une accumulation dans le foie suivie d'une excrétion biliaire, peut limiter sa contribution au dépistage de lésions intra-abdominales. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer un laxatif avant la réalisation de l'examen d'imagerie. Il est rappelé que chez le diabétique insulino-dépendant, les laxatifs doivent être utilisés avec prudence.

Le gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] est un radionucléide présentant une affinité pour l'os. Une prudence particulière s'impose chez le jeune enfant en prenant en compte le risque d'irradiation des cartilages de conjugaison et du tissu hématopoïétique (voir la section dosimétrie).

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La biodistribution du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] peut être modifiée par un grand nombre de substances telles que les produits cytotoxiques, les immunosuppresseurs (y compris les corticoïdes), les produits de contraste radiologique, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, le métoclopramide, la réserpine, la méthyldopa, les contraceptifs oraux et le stilbestrol.

A titre d'exemple, on peut citer :

1. Un traitement préalable par certains produits cytotoxiques peut majorer la fixation du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] au niveau du squelette, s'accompagnant d'une diminution de la fixation au niveau hépatique, des tissus mous et des structures tumorales.
2. Une captation non spécifique et non pathologique du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] au niveau pulmonaire a été décrite chez des malades ayant reçu des produits de contraste radiologique dans le cadre d'une lymphographie.
3. Une fixation importante du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] au niveau du thymus peut s'observer chez les enfants ayant bénéficié d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie. Une telle constatation ne traduit pas un processus pathologique mais résulte d'une hyperplasie secondaire.
4. Les médicaments entraînant une augmentation des taux de prolactine plasmatique peuvent augmenter la fixation du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] au niveau des glandes mammaires.
5. Un traitement par le fer peut modifier la cinétique et la fixation tissulaire du gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ].

Par conséquent, la possibilité de faux positifs doit être envisagée systématiquement.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

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

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Le gallium radioactif n'est pas indiqué en cas de grossesse quel qu'en soit le stade bien que son administration puisse se justifier dans des circonstances exceptionnelles telles que la présence d'une néoplasie curable nécessitant une chimiothérapie ou une radiothérapie dont les effets tératogènes sont avérés. Dans cette situation, il convient d'apporter une attention particulière à la dosimétrie, notamment à la pondération des risques potentiels encourus par la mère et le fœtus. Une dose absorbée supérieure à 0,5 mGy est généralement estimée dangereuse au cours du développement fœtal. Occasionnellement, des doses plus élevées peuvent se justifier à un stade ultérieur de la grossesse.

Néanmoins, il convient de souligner que l'administration de 185 MBq correspond à une dose absorbée de l'ordre de 19 mGy au niveau de l'utérus chez une femme enceinte âgée de 15 ans (70 kg).

Chez la femme qui allaite, le gallium [<sup>67</sup>Ga] ne pourra être administré qu'après arrêt de l'allaitement.

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

Aucun effet connu à ce jour.

#### **4.8. Effets indésirables**

Des cas de réactions indésirables de type anaphylactique ont été rapportés à la suite de l'administration intraveineuse de citrate de gallium [<sup>67</sup>Ga], à une fréquence estimée à 1 - 5/100 000 injections. Les symptômes sont généralement d'intensité mineure et consistent en une sensation de chaleur, un flush généralisé, un érythème cutané, un prurit et/ou un urticaire.

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis.

L'exposition aux radiations ionisantes peut théoriquement induire des cancers et/ou des anomalies héréditaires. Dans le cas d'examen de médecine nucléaire à visée diagnostique, il est généralement considéré que la fréquence de ces risques est négligeable du fait des faibles doses de radiations délivrées.

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

## 4.9. Surdosage

Le citrate de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] sera administré exclusivement par des personnes qualifiées au sein de structures autorisées. L'éventualité d'un surdosage pharmacologique est donc très peu probable.

En cas d'administration d'une activité excessive de citrate de gallium-67, l'irradiation globale des organes critiques peut être réduite par l'administration intraveineuse de chélateurs. En outre, des apports hydriques par voie orale ainsi que l'administration de laxatifs à doses élevées peuvent accélérer son élimination.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique dérivé du gallium-67.

Code ATC : V09HX01

L'accumulation du gallium au niveau des structures tumorales et des foyers inflammatoires est imputée à la similitude de son comportement à celui du fer. Il a été démontré *in vivo* que le gallium se lie à la transferrine, la ferritine et à la lactoferrine tandis que sa fixation à la transferrine a également été mise en évidence *in vitro*.

Chez l'homme, aux activités recommandées dans les examens de diagnostic en imagerie, (correspondant à une quantité inférieure à  $10^{-7}$  mg de gallium/kg de masse corporelle), aucune incidence pharmacologique cliniquement significative n'est attendue.

A des doses élevées, le gallium présente des interactions connues avec les tissus de l'organisme. Les effets toxiques du produit de filiation du gallium-67, à savoir le zinc (> 2 g), ont été décrits chez l'homme.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Au cours des 24 premières heures après l'administration, 15 à 25 % de la dose administrée sont excrétés par voie rénale ; le reste fait l'objet d'une excrétion lente au niveau de l'intestin ( $t_{1/2}$  : 25 jours). A J7 de l'administration, environ 65 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'organisme. Le squelette constitue le site principal de fixation du gallium (25 % de la dose administrée). Les autres organes au niveau desquels la fixation est évidente sont : le foie, la rate, les reins, les glandes lacrymales et salivaires, le naso-pharynx et les glandes mammaires (notamment au cours de l'allaitement).

### 5.3. Données de sécurité précliniques

La toxicité après administration intraveineuse unique de citrate de gallium varie en fonction de l'espèce, celle-ci étant considérablement plus importante chez le chien que chez le rat. Le gallium présente des effets toxiques cumulatifs. Des doses cumulatives de 6,5 à 20 mg/kg administrées sur plusieurs semaines peuvent entraîner le décès. Ces doses correspondent à près de 1000 fois la dose maximale de gallium [ $^{67}\text{Ga}$ ] administrée chez l'homme dans les examens diagnostiques qui sont  $< 1 \mu\text{g}/70 \text{ kg}$ .

Il n'existe pas de données concernant un éventuel effet mutagène ou cancérigène du gallium. La tératogénicité de doses élevées de gallium est connue mais le corpus de données est trop restreint pour permettre une estimation du risque.

### 5.4. Dosimétrie

Chez un individu de 70 kg, l'administration de 185 MBq entraîne généralement une dose efficace de 18,5 mSv. Les doses absorbées au niveau des surfaces osseuses sont de l'ordre de 117 mGy et, chez l'enfant de 1 an, des valeurs similaires de la dose absorbée s'observent à l'administration d'activités dix fois plus faibles.

Le pourcentage d'activité lié à la présence d'une impureté, le gallium [ $^{66}\text{Ga}$ ], est inférieur à 0,5 % à la date de livraison du produit ; cette activité décroît rapidement du fait de la courte demi-vie de cet isotope (9 heures). Le gallium [ $^{66}\text{Ga}$ ] émet des positrons et des rayonnements gamma.

Le tableau ci-après (ICRP 80) montre les doses absorbées en fonction de l'activité administrée au niveau de différents organes.

Organe	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surfaces osseuses	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Paroi du côlon descendant	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Moelle rouge	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Colon	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Rate	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Surrénales	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Paroi du côlon ascendant	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Foie	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Reins	0,12	0,14	0,20	0,29	0,51
Ovaires	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Vésicule biliaire	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Pancréas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Vessie	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Utérus	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Cœur	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Estomac	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Poumons	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Thyroïde	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Thymus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Oesophage	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Autres organes	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Muscles	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Intestin grêle	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Cerveau	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Testicules	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Seins	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Peau	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Dose Efficace (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Citrate de sodium dihydraté  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

Aucune connue à ce jour.

### **6.3. Durée de conservation**

14 jours après la date de fabrication  
8 heures après le premier prélèvement.

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

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C dans son conditionnement d'origine.

A conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) après le premier prélèvement.

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur.**

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

### **6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

Respecter les précautions usuelles concernant la stérilité et la radioprotection.

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

La solution injectable de citrate de gallium [<sup>67</sup>Ga] est une solution stérile de pH compris entre 5 et 8, présentant une pureté radiochimique au minimum égale à 95 % et une concentration radioactive de 74 MBq/ml à la date de référence indiquée sur l'étiquette (date de calibration).

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

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

En cas de nécessité, la solution injectable de citrate de gallium [<sup>67</sup>Ga] peut être diluée au 1/10 dans du sérum physiologique injectable.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent des mesures de protection contre les radiations doivent être prises conformément aux réglementations nationales.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales.

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

CIS bio international  
B.P.32  
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX – FRANCE

## **8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

1 à 15 ml de solution en flacon (verre)

554 602.8  
554 603.4  
554 604.0

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30.01.1984  
Date de renouvellement de l'autorisation : 30.01.2004.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2004

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I  
Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 5234-6 du Code de la Santé Publique.