

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CISNAF 100 MBq/mL, solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient 100 MBq de fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium aux date et heure de calibration. L'activité par flacon est alors comprise entre 50 et 1500 MBq.

Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 avec une demi-vie de 109,8 min en émettant un rayonnement positonique d'énergie maximale 0,633 MeV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 0,511 MeV

Excipient : chlorure de sodium (9 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de CISNAF est indiquée comme examen d'imagerie diagnostique permettant une approche fonctionnelle des pathologies, structures osseuses voire organes dans lesquels une augmentation de l'incorporation de l'ion fluorure dans la matrice osseuse, normale, pathologique ou métaplasique est recherchée.

L'indication de la TEP au fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium a été plus particulièrement documentée pour la recherche des métastases osseuses dans les cancers de la prostate, du sein ou du poumon.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

Ce produit est pour administration intraveineuse directe uniquement.

L'activité moyenne recommandée chez l'adulte est de 4 MBq/kg de masse corporelle. L'activité injectée peut varier entre 2 et 6 MBq/kg de masse corporelle en fonction de l'équipement TEP utilisé.

### Enfants et adolescents:

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. D'autres techniques n'utilisant pas de radiations ionisantes doivent être envisagées.

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent doit être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques dans cette population. L'activité administrée doit être adaptée conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'EANM. Cette activité peut être calculée à partir de la formule ci-dessous et d'un facteur multiplicateur fonction de la masse corporelle du patient (tableau 1):

Activité recommandée [MBq] = 14 MBq x Facteur (Tableau 1)

**Tableau 1**

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

Une activité minimale de 14 MBq est recommandée en cas d'acquisition avec un matériel TEP en 3D et de 26 MBq en cas d'acquisition avec un matériel TEP en 2D. Chez l'enfant l'acquisition en mode 3D doit être privilégiée.

Les images statiques tardives sont acquises entre 30 minutes et 4 heures, le plus souvent à 60 minutes après injection.

Dans certains cas particuliers un protocole « trois phases » peut être réalisé par acquisition dynamique et / ou statique des images commençant immédiatement après l'injection.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse

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

Chez tous les patients, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec le résultat escompté.

Afin d'obtenir des images de bonne qualité et de réduire l'irradiation de la vessie, il faut recommander au patient de boire abondamment et de vider sa vessie avant l'acquisition des images et fréquemment après l'examen.

Une attention particulière est conseillée chez les patients présentant une insuffisance rénale du fait de la plus faible excrétion rénale et de l'augmentation probable de l'exposition à la radioactivité.

Chez l'enfant, une attention particulière doit être portée au fait que la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

L'injection doit être strictement intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à une éventuelle extravasation locale.

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

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

CISNAF doit être stocké et manipulé derrière un écran adéquat afin de protéger le plus efficacement possible les patients et le personnel hospitalier. En particulier, il est recommandé de se protéger des effets des rayonnements bêta+ et des photons d'annihilation en utilisant une protection appropriée lors du prélèvement dans le flacon et lors de l'injection.

#### Excipients à effets notoires

Ce médicament contient 9 mg de sodium par mL. Ceci peut correspondre à plus d'une mmol (23 mg) de sodium pour une injection, en fonction du volume de solution injecté. Ceci doit être pris en considération pour les patients sous régime hyposodé.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer**

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, l'éventualité d'une grossesse doit être systématiquement envisagée. Tout retard de règles doit laisser supposer la possibilité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire. Les autres techniques possibles n'impliquant pas les radiations ionisantes, devront systématiquement être envisagées, si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

### **Grossesse**

Le fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium est contre-indiqué pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse. Aucune étude de la fonction de reproduction chez l'animal n'a été réalisée.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. La dose absorbée par l'utérus résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq de fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium est de 5,3 mGy.

### **Allaitement**

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez une femme qui allaite, il conviendra de s'assurer que l'examen ne peut pas raisonnablement être repoussé jusqu'à la fin de l'allaitement et que le choix de l'agent radiopharmaceutique à utiliser est 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 devra être suspendu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé.

De plus, pour des raisons de radioprotection, il est conseillé d'éviter tout contact étroit entre la mère et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### **4.8. Effets indésirables**

Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé à ce jour.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Pour la plupart des examens de médecine nucléaire, la dose de radiations (dose efficace) est inférieure à 20 mSv.

#### **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage de fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium, la dose absorbée par le patient peut être diminuée en favorisant l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique.**

**Code ATC : V09IX**

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, le fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après injection intraveineuse, environ 50% du fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium est rapidement absorbé par le squelette où il demeure et décroît selon sa demi-vie physique. Le reste du fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium se répartit dans le compartiment liquidien extracellulaire et est excrété par les reins en quelques heures. Il s'accumule normalement de manière symétrique dans le squelette avec une fixation plus importante dans le squelette axial et les régions péri-articulaires que dans le squelette appendiculaire et les os longs. La fixation est anormalement intense au niveau des épiphyses en croissance rapide, autour des foyers de fracture et dans diverses pathologies des os comme l'ostéomyélite, la dysplasie fibreuse, la spondylite tuberculeuse, la maladie de Paget, l'hyperostose frontale interne, la myosite ossifiante ou les tumeurs. Environ 20% du fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium administré est excrété inchangé dans l'urine dans les 2 heures suivant l'injection.

L'importance de la liaison du fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium aux protéines plasmatiques n'est pas connue. Aucune étude complète de dosage et d'ajustement de ce produit chez des populations normales et spéciales n'a été effectuée. Bien que le fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium ait été utilisé chez l'enfant et l'adolescent, il n'y a pas eu d'étude spécifique évaluant la sécurité et l'efficacité chez l'enfant. La pharmacocinétique du fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium chez l'insuffisant rénal n'a pas été caractérisée. Le fluorure ( $^{18}\text{F}$ ) de sodium étant essentiellement éliminé par le rein (environ 20% dans les 2 heures suivant l'injection) puis l'appareil urinaire, il convient d'éviter une exposition excessive et non indispensable des reins, des voies urinaires et des tissus environnants. Lors de l'acquisition d'images du bassin, un bruit de fond élevé et des artefacts peuvent résulter de l'accumulation du radiopharmaceutique dans la vessie.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

CISNAF a été administré par voie intraveineuse à un groupe de dix rats Sprague-Dawley, à une dose-volume de 5 mL/kg. Un groupe de contrôle de dix animaux a reçu dans les mêmes conditions une injection intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à la concentration de 9 g/L. Les signes cliniques, la mortalité et le poids corporel ont été contrôlés pendant une période de 14 jours suivant l'administration unique du produit testé. Une nécropsie a été effectuée chez tous les animaux. Dans ces conditions, l'administration intraveineuse unique du produit testé CISNAF non dilué n'a produit aucun signe de toxicité chez les rats.

De plus des données sur la toxicité du fluorure de sodium non radioactif ont été rapportées dans la littérature.

La dose létale 50 étudiée sur différentes espèces animales par voie intraveineuse est comprise entre 44 et 66 mg/kg correspondant à environ 2500 à 3700 fois la dose maximale humaine de CISNAF.

Après injection intraveineuse répétée chez le chien pendant 23 jours, la dose sans effet adverse observé est de 11 mg/ kg/jour correspondant à 600 fois la dose maximale humaine de CISNAF.

Il a été fait mention d'une faible activité clastogène du fluorure de sodium dans certaines études de mutagenèse in vitro. Cette activité n'a pas été clairement confirmée in vivo.

Les études de carcinogenèse chez le rat et la souris permettent de conclure à la non carcinogénicité du fluorure de sodium.

Des études de toxicité sur la reproduction ont été rapportées mettant en évidence une activité sur la fertilité et le développement péri et post-natale.

CISNAF n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue. Les doses administrées lors d'un examen avec ce médicament sont considérablement inférieures à celles entraînant les effets toxiques décrits dans la littérature.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

14 heures à compter de l'heure de fabrication.

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

Conservez dans l'emballage d'origine.

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, incolore, type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé recouvert de téflon et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : Un flacon multidose contenant 0,5 à 15 mL de solution, correspondant à une activité de 50 à 1500 MBq à l'heure de calibration.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**CIS BIO INTERNATIONAL**

B.P. 32

F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

577 318-4 ou 34009 577 318 4 7 : 0,5 à 15 mL en flacon (verre).

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

27 mai 2010

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

05/2010

## 11. DOSIMETRIE

Selon les publications n° 53 et n°60 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press,), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

**Dose absorbée par unité d'activité administrée [mGy/MBq]**

<b>Organe</b>	<b>Adulte</b>	<b>15 ans</b>	<b>10 ans</b>	<b>5 ans</b>	<b>1 an</b>
Surrénales	1.0E-02	1.2E-02	1.8E-02	2.8E-02	5.2E-02
Paroi de la vessie	2.2E-01	2.7E-01	4.0E-01	6.1E-01	1.1E+00
Surfaces osseuses	4.0E-02	5.0E-02	7.9E-02	1.3E-02	3.0E-01
Sein	6.1E-03	6.1E-03	9.7E-03	1.5E-02	3.0E-02
Tube digestif					
Estomac	6.7E-03	8.0E-03	1.3E-02	1.9E-02	3.6E-02
Intestin grêle	9.4E-03	1.2E-02	1.8E-02	2.8E-02	5.2E-02
Côlon ascendant	8.9E-03	1.0E-02	1.6E-02	2.6E-02	4.6E-02)
Côlon descendant	1.3E-02	1.6E-02	2.5E-02	3.7E-02	6.3E-02)
Reins	2.0E-02	2.5E-02	3.6E-02	5.3E-02	9.7E-02
Foie	6.9E-03	8.4E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.9E-02
Poumons	6.8E-03	8.4E-03	1.3E-02	2.0E-02	3.9E-02
Ovaires	1.3E-02	1.6E-02	2.3E-02	3.6E-02	6.3E-02
Pancréas	7.3E-03	9.6E-03	1.5E-02	2.3E-02	4.4E-02
Moelle osseuse rouge	4.0E-02	5.3E-02	8.8E-02	1.8E-01	3.8E-01
Rate	7.4E-03	8.8E-03	1.4E-02	2.1E-02	4.1E-02
Testicules	1.1E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.3E-02	6.2E-02
Thyroïde	6.8E-03	8.4E-03	1.3E-02	2.0E-02	3.6E-02
Utérus	1.9E-02	2.3E-02	3.7E-02	5.7E-02	9.9E-02
Autres tissus	8.4E-03	1.0E-02	1.5E-02	2.4E-02	4.4E-02
<b>Dose efficace [mSv/MBq]</b>	<b>2.4E-02</b>	<b>3.4E-02</b>	<b>5.2E-02</b>	<b>8.6E-02</b>	<b>1.7E-01</b>

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq le fluorure(<sup>18</sup>F) de sodium est d'environ 6,7 mSv (pour un individu de 70 kg).

Pour cette activité de 280 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont les suivantes : paroi de la vessie : 61,6 mGy, surface osseuse : 11,2 mGy, moelle osseuse rouge : 11,2 mGy, reins : 5,6 mGy, utérus : 5,3 mGy.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

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 afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

Avant l'utilisation, l'intégrité du conditionnement doit être vérifiée et l'activité mesurée avec un activimètre.

Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien.

La solution doit être contrôlée visuellement avant utilisation et seule une solution limpide dépourvue de particules visibles doit être utilisée.

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

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

---

### **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 1333-24 du Code de la Santé Publique.