



STAMICIS 1 mg

Trousse pour préparation radiopharmaceutique

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STAMICIS 1 mg

Trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-isobutyl isonitrile) cuivre (I)

Le radioélément n'est pas fourni avec la trousse.

Excipient :

Un ml de solution contient 4,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi est indiquée pour la :

Scintigraphie de perfusion myocardique

Diagnostic et localisation de la maladie ischémique coronarienne et de l'infarctus du myocarde.

Evaluation de la fonction ventriculaire globale

Détermination de la fraction d'éjection ventriculaire par la technique du premier passage et/ou détermination de la fraction d'éjection ventriculaire, de la motricité de la paroi et du volume ventriculaire gauche par tomoscintigraphie myocardique synchronisée par électrocardiogramme (ECG).

Mammoscintigraphie pour la détection du cancer du sein

Détection du cancer du sein lorsque la mammographie n'est pas concluante, n'est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif.

- **Localisation du tissu parathyroïdien anormalement** actif chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie récidivante ou persistante et chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie des parathyroïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce produit est pour administration intraveineuse uniquement.

En raison du risque d'endommagement des tissus, toute injection en dehors de la veine doit être absolument évitée.

Ce produit doit être reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium. La solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi obtenue est une solution claire, incolore et exempte de particules visibles.

Les instructions pour la préparation et le contrôle de la pureté radiochimique du radiopharmaceutique sont précisés dans la rubrique 12.

Posologie

Adultes

Les activités recommandées en injection intraveineuse chez un adulte de poids moyen (70 kg) sont les suivantes :

Scintigraphie de perfusion myocardique : 400 – 900 MBq

Evaluation de la fonction ventriculaire globale : 600 – 800 MBq

Injection en embole

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

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

- Protocole sur deux jours : 600 – 900 MBq/injection
- Protocole sur un jour : 400 – 500 MBq, lors de la première injection, et le triple lors de la seconde injection.

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

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une injection au repos peut suffire.

Toute injection supérieure aux doses de référence diagnostiques (DRL, Diagnostic Reference Levels) devra être justifiée.

Mammoscintigraphie en cas de suspicion de cancer du sein : 750 à 1 000 MBq injectés en embole dans le bras du côté opposé à la lésion mammaire.

Localisation du tissu parathyroïdien anormalement actif : 200 – 1 000 MBq injectés en embole, (l'activité utilisée doit être dans tous les cas aussi faible qu'il est raisonnablement possible). L'activité usuelle est de 740 MBq.

Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été complètement établies. D'autres techniques n'utilisant pas de radiations ionisantes doivent être envisagées.

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent devra être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques chez cette population. Les activités administrées chez l'enfant devront être adaptées conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'EANM (1990). Ces activités pourront être déterminées en appliquant les coefficients multiplicateurs suivants aux activités recommandées chez l'adulte sur la base de la masse corporelle :

3 kg	= 0,10	22 kg	= 0,50	42 kg	= 0,78
4 kg	= 0,14	24 kg	= 0,53	44 kg	= 0,80
6 kg	= 0,19	26 kg	= 0,56	46 kg	= 0,82
8 kg	= 0,23	28 kg	= 0,58	48 kg	= 0,85
10 kg	= 0,27	30 kg	= 0,62	50 kg	= 0,88
12 kg	= 0,32	32 kg	= 0,65	52-54 kg	= 0,90
14 kg	= 0,36	34 kg	= 0,68	56-58 kg	= 0,92
16 kg	= 0,40	36 kg	= 0,71	60-62 kg	= 0,96
18 kg	= 0,44	38 kg	= 0,73	64-66 kg	= 0,98
20 kg	= 0,46	40 kg	= 0,76	68 kg	= 0,99

Méthode d'administration et acquisition des images

Scintigraphie de perfusion myocardique

Le patient doit, si possible, être à jeun depuis au moins 4 heures lors de l'examen. Il est recommandé d'absorber une légère collation (comportant des aliments gras) après chaque injection et avant l'acquisition des images. Cette précaution facilite la clairance hépatobiliaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi et diminue ainsi l'activité de l'aire hépatique.

L'acquisition est débutée 60 min environ après l'injection afin de permettre la clairance hépatobiliaire du produit. Un délai plus important peut être nécessaire en cas d'examen au repos ou lors d'examen à l'issue d'une épreuve de stimulation provoquée par des vasodilatateurs en raison du risque de fixation digestive sous-diaphragmatique accrue du ^{99m}Tc . Aucune variation significative de la concentration ou de la diffusion du traceur myocardique n'ayant été établie, l'acquisition des images peut être réalisée jusqu'à 6 heures après l'injection. Le protocole d'examen peut se dérouler sur un ou deux jours.

L'acquisition des images de préférence selon le mode tomographique (tomographie par émission monophotonique, TEMP), avec ou sans synchronisation à l'ECG, devra se faire conformément aux recommandations internationales en vigueur.

Mammoscintigraphie

Le produit est injecté dans la veine du bras opposé à la lésion mammaire suspectée. Si les lésions sont bilatérales, l'injection est réalisée de préférence au niveau d'une veine dorsale du pied.

Pour être optimale, l'acquisition des images mammaires sera débutée 5 à 10 minutes après l'injection, la patiente étant placée en décubitus ventral, le sein examiné pendant librement. Une acquisition de profil de 10 minutes est réalisée pour le sein suspecté de contenir un foyer tumoral en plaçant le détecteur aussi près que possible du sein.

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

Localisation du tissu parathyroïdien anormalement actif

L'acquisition dépend de la technique adoptée, les plus fréquemment utilisées sont la technique par soustraction et la technique en deux temps qui peuvent être pratiquées toutes deux associées.

- Technique par soustraction de l'activité de la glande thyroïde :

Pour visualiser la glande thyroïde, il peut être administré soit du pertechnétate- (^{99m}Tc) soit de l'iode-123, suivi du technétium (^{99m}Tc) sestamibi. Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi peut être aussi administré en premier suivi par du pertechnétate- (^{99m}Tc) .

Lorsque l'iode-123 est utilisé, il convient d'administrer 10 à 20 MBq d'iodure de sodium (^{123}I) par voie orale et de réaliser des images cervico-thoraciques 4 heures après. 185 à 370 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont ensuite injectés, et de nouvelles images sont acquises 10 minutes plus tard en double acquisition sur les deux pics d'énergie gamma (140 keV pour le technétium 99m et 159 keV pour l'iode-123).

Lorsque le pertechnétate- (^{99m}Tc) est utilisé pour visualiser la glande thyroïde, il convient d'injecter 40 à 150 MBq de pertechnétate- (^{99m}Tc) de sodium et de procéder 30 minutes après à une première acquisition des images du thorax et du cou. 185 à 370 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont ensuite injectés et une deuxième acquisition est réalisée 10 minutes après.

- Technique en deux temps :

350 à 1000 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés. Les premières images du thorax et du cou sont acquises 10 minutes après l'injection. Une seconde acquisition est réalisée 1,5 à 2,5 heures plus tard.

En cas d'insuffisance rénale, l'exposition aux rayons ionisants peut se trouver accrue. Ce paramètre doit être pris en compte lors du calcul de l'activité à administrer.

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.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux 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 des sondes d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Afin de diminuer la dose de radiation absorbée par la vessie, une hydratation appropriée du patient doit être encouragée pour permettre des mictions fréquentes dans les heures qui suivent l'administration.

Chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent, une attention particulière doit être portée à la dose efficace par MBq qui est plus élevée que chez l'adulte (voir rubriques 4.2 et 11).

Pour l'examen d'effort lors de la scintigraphie myocardique, les contre indications générales et les précautions associées à l'épreuve d'effort ergométrique ou pharmacologique doivent être prises en compte.

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 de 52 % par rapport au diagnostic histologique. 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. Les médicaments radiopharmaceutiques ne peuvent être manipulés que par des personnes qualifiées ayant reçu des autorités compétentes l'autorisation d'utilisation des radioéléments. La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et aux autorisations appropriées des autorités nationales ou locales compétentes.

Chez chaque patient, l'exposition aux rayons ionisants doit se justifier sur la base des bénéfices attendus. L'activité administrée doit être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir le diagnostic recherché.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes 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.

Grossesse, voir la rubrique 4.6.

Excipients à effets notoires :

Ce médicament contient du sodium. Le taux est inférieur à 1 mmol (23mg) par flacon, c'est-à-dire « sans sodium »

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

Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour.

Les médicaments affectant la fonction myocardique et/ou le débit sanguin peuvent engendrer des faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie.

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'injecter des médicaments radiopharmaceutiques chez 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. Au moindre doute, il est important de limiter l'exposition aux radiations au minimum nécessaire pour obtenir les informations cliniques souhaitées.

Les autres techniques possibles n'impliquant pas les rayons ionisants, devront systématiquement être envisagées.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides 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 impératifs 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 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 doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Les contacts rapprochés avec les nourrissons doivent être évités pendant cette période.

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

STAMICIS n'a aucun effet 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 ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$ 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 : réactions sévères d'hypersensibilité telles que dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie et vomissements (habituellement dans les deux heures suivant l'administration), angioedème.

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 allergiques affectant la peau et les muqueuses avec exanthème (prurit, urticaire, œdème), vasodilatation, réactions locales au site d'injection, hypoesthésie et paresthésie, bouffées vasomotrices.

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

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

Autres troubles :

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Pour la plupart des examens de médecine nucléaire à des fins de diagnostic, la dose de radiation délivrée (E : dose efficace) étant faible, inférieure à 20 mSv, ces effets secondaires sont peu probables. La dose efficace calculée pour une activité d'environ 2 000 MBq (500 MBq au repos et 1500 MBq à l'effort) selon un protocole sur un jour pour l'image de la perfusion myocardique est de 16,3 mSv.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, la dose absorbée par le patient peut être diminuée en favorisant l'élimination du radionucléide en augmentant la fréquence des mictions et défécations.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, composés au technétium (^{99m}Tc)

Code ATC : V09GA01.

Des effets pharmacodynamiques ne sont pas attendus après administration de la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi.

Après reconstitution avec du pertechnétate- (^{99m}Tc) de sodium, il se forme un complexe technétié technétium (^{99m}Tc) sestamibi dont la structure est la suivante :

$(^{99m}\text{Tc}) (\text{MIBI})_6^+$ (où MIBI = 2-méthoxy isobutyl isonitrile).

Le technétium (^{99m}Tc) Sestamibi, administré aux niveaux d'activité usuels et par la voie usuelle, n'induit aucun effet pharmacodynamique cliniquement détectable.

La fixation tissulaire du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi dépend principalement de la vascularisation, qui est généralement accrue dans les tissus tumoraux. En raison de sa nature lipophile et de sa charge positive, le complexe de technétium (^{99m}Tc) Sestamibi traverse les membranes cellulaires et se concentre dans le compartiment cellulaire chargé le plus négativement, le compartiment mitochondrial.

Scintigraphie de perfusion myocardique

Le technétium (^{99m}Tc) Sestamibi se liant à la membrane mitochondriale, l'intégrité de celle-ci est une condition importante pour sa liaison intracellulaire.

La fixation myocardique du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi est proportionnelle au débit sanguin dans l'intervalle des flux en condition physiologique. La vitesse de fixation passive dépend de la perméabilité membranaire au médicament et de la surface du lit vasculaire à laquelle il est exposé. Le traceur radioactif pénétrant dans la cellule par diffusion, le débit sanguin est sous-estimé pour les valeurs élevées de celui-ci (> 2,0 mL/g/min).

Pour un débit coronarien compris entre 0,52 et 3,19 mL/g/min, l'extraction myocardique du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi est en moyenne de 0,38 +/- 0,09. Le technétium (^{99m}Tc) Sestamibi se distribue rapidement dans les tissus à partir du compartiment sanguin. Cinq minutes après l'injection, environ 8% seulement de l'activité injectée est encore en circulation. La redistribution du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi au fil du temps est minime. Ceci peut avoir une incidence sur la détection des lésions car le différentiel d'élimination entre le myocarde normal et ischémique peut entraîner une réduction de la taille ou de la sévérité du défaut au fil du temps.

Mammoscintigraphie

Une augmentation de la concentration cellulaire du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi a été mise en évidence dans les tissus tumoraux mammaires, ceci s'expliquant probablement par la teneur élevée en mitochondries dans les cellules tumorales et le potentiel transmembranaire très élevé des cellules tumorales.

Plusieurs études in vitro ont montré que le technétium (^{99m}Tc) Sestamibi est un substrat pour la glycoprotéine P. Une corrélation directe entre l'expression de la glycoprotéine P et l'élimination du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi hors du tissu tumoral a été établie. La surexpression cellulaire de la glycoprotéine P peut entraîner l'obtention de faux négatifs lors de l'imagerie tumorale, en particulier pour les tumeurs d'un diamètre supérieur à 1 cm.

Scintigraphie du tissu parathyroïdien

Dans l'adénome des glandes parathyroïdiennes, le débit sanguin et le nombre de mitochondries sont augmentés. Ceci peut expliquer la fixation et la captation importantes de technétium (^{99m}Tc) sestamibi dans cette pathologie.

La localisation de technétium (^{99m}Tc) sestamibi est fonction du débit sanguin irriguant le tissu, de la concentration en technétium (^{99m}Tc) sestamibi atteignant le tissu et de la taille de l'adénome parathyroïdien.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est un complexe cationique qui s'accumule dans le tissu myocardique viable en fonction du débit coronaire régional.

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est rapidement distribué dans les tissus : cinq minutes après l'injection, environ 8 % de l'activité injectée persiste dans la circulation.

Captation myocardique

La captation myocardique, qui dépend du flux coronaire, est de 1,5 % de l'activité injectée à l'effort et de 1,2 % de l'activité injectée au repos. Il a été démontré chez l'animal que la captation n'est pas modifiée lorsque le fonctionnement de la pompe Na/K membranaire est inhibé. Cependant les cellules endommagées de façon irréversible ne captent plus le technétium (^{99m}Tc) sestamibi. L'hypoxie réduit le taux d'extraction myocardique.

La clairance de la fraction myocardique est minimale et la redistribution est insignifiante pendant au moins 4 heures après l'induction d'une ischémie instrumentale chez le chien. Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est rapidement distribué du compartiment sanguin dans les tissus : cinq minutes après l'injection, environ 8 % de l'activité injectée persiste dans la circulation.

Cependant certaines études expérimentales et cliniques ont signalé l'existence d'une redistribution dans les zones sévèrement ischémiques. Une éventuelle influence sur la qualité diagnostique du test n'a pas été établie.

Mammoscintigraphie

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi se concentre dans différents tissus tumoraux et plus particulièrement au niveau des mitochondries. Son accumulation est liée à l'augmentation du métabolisme énergétique et à la prolifération cellulaire. L'accumulation cellulaire est réduite en cas de surexpression de protéines associées à la résistance pluri médicamenteuse.

Localisation du tissu parathyroïdien anormalement actif

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi se fixe à la fois dans le tissu parathyroïdien et dans le tissu thyroïdien fonctionnel mais est habituellement éliminé plus rapidement du tissu thyroïdien normal que du tissu parathyroïdien anormal.

Élimination

La clairance du technétium (^{99m}Tc) sestamibi est principalement 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.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité par administration unique chez la souris, le rat et le chien, la dose la plus faible de produit reconstitué n'ayant pas entraîné la mort était de 7 mg/kg chez le rat femelle (exprimé en Cu (MIBI)₄ BF₄). Cette dose correspond à 500 fois la dose maximale de 0,014 mg/kg chez un homme adulte de 70 kg.

Aucun signe de toxicité n'a été observé lors de l'administration pendant 28 jours, chez le rat et le chien respectivement, de doses de 0,42 mg/kg (30 fois la dose maximale humaine recommandée), et de 0,07 mg/kg (5 fois la dose maximale humaine recommandée).

Aucune étude sur les fonctions de reproduction n'a été effectuée.

Le Cu (MIBI)₄ BF₄ ne présente pas d'activité mutagène dans les tests d'Ames, de CHO/HPRT et d'échanges des chromatides sœurs.

In vitro à concentration cytotoxique, il entraîne une augmentation du nombre des aberrations chromosomiques lors du test sur des lymphocytes humains. Aucune activité génotoxique n'a été observée lors du test *in vivo* du micronoyau chez la souris à la dose de 9 mg/kg.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été effectuée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, citrate de sodium dihydraté, 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

Trousse : 1 an.

Produit marqué : après reconstitution, conserver au réfrigérateur (2-8°C) et utiliser dans les 10 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour la conservation du médicament après marquage, 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 15 mL, en verre borosilicaté de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutylé et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : 5 flacons.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente certains risques pour l'entourage du patient. Ceux-ci résultent de l'émission de radiations externes ou de la contamination par les urines, les vomissures, les expectorations, etc. Il faut donc prendre toutes les mesures de radioprotection requises par les législations ou les 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

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

- 572 771-2 ou 34009 572 771 2 3 : 24,675 mg de poudre, boîte de 5.

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

21/04/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2009

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit à l'aide d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant des rayons gamma ayant une énergie moyenne de 140 keV et selon une période radioactive de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc) qui, au regard de sa période prolongée de $2,13 \times 10^5$ 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 s'accumule principalement dans les tissus musculaires (y compris myocardique), le foie, 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 les organes et les tissus est considérablement augmentée. La substance est excrétée à 75 % par le foie et à 25 % par les reins.

Doses de radiations absorbées après injection du technétium (^{99m}Tc) sestamibi (au repos) :

Estimation des doses de radiations absorbées (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	7,5E-03	9,9E-03	1,5E-02	2,2E-02	3,8E-02
Paroi vésicale	1,1E-02	1,4E-02	1,9E-02	2,3E-02	4,1E-02
Surfaces osseuses	8,2E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,1E-02	3,8E-02
Cerveau	5,2E-03	7,1E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,7E-02
Seins	3,8E-03	5,3E-03	7,1E-03	1,1E-02	2,0E-02
Paroi de la vésicule biliaire	3,9E-02	4,5E-02	5,8E-02	1,0E-01	3,2E-01
Tube digestif					
Estomac	6,5E-03	9,0E-03	1,5E-02	2,1E-02	3,5E-02
Intestin grêle	1,5E-02	1,8E-02	2,9E-02	4,5E-02	8,0E-02
Côlon	2,4E-02	3,1E-02	5,0E-02	7,9E-02	1,5E-02
(Côlon ascendant	2,7E-02	3,5E-02	5,7E-02	8,9E-02	1,7E-01)
(Côlon descendant	1,9E-02	2,5E-02	4,1E-02	6,5E-02	1,2E-01)
Cœur	6,3E-03	8,2E-03	1,2E-02	1,8E-02	3,0E-02
Reins	3,6E-02	4,3E-02	5,9E-02	8,5E-02	1,5E-01
Foie	1,1E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,0E-02	5,2E-02
Poumons	4,6E-03	6,4E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,5E-02
Muscles	2,9E-03	3,7E-03	5,4E-03	7,6E-03	1,4E-02
Œsophage	4,1E-03	5,7E-03	8,6E-03	1,3E-02	2,3E-02
Ovaires	9,1E-03	1,2E-02	1,8E-02	2,5E-02	4,5E-02
Pancréas	7,7E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,4E-02	3,9E-02
Moelle osseuse	5,5E-03	7,1E-03	1,1E-02	3,0E-02	4,4E-02
Glandes salivaires	1,4E-02	1,7E-02	2,2E-02	1,5E-02	2,6E-02
Peau	3,1E-03	4,1E-03	6,4E-03	9,8E-03	1,9E-02
Rate	6,5E-03	8,6E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,4E-02
Testicules	3,8E-03	5,0E-03	7,5E-03	1,1E-02	2,1E-02
Thymus	4,1E-03	5,7E-03	8,6E-03	1,3E-02	2,3E-02
Thyroïde	5,3E-03	7,9E-03	1,2E-02	2,4E-02	4,5E-02
Utérus	7,8E-03	1,0E-02	1,5E-02	2,2E-02	3,8E-02
Autres organes	3,1E-03	3,9E-03	6,0E-03	8,8E-03	1,6E-02
Dose efficace (mSv/MBq)	9,0E-03	1,2E-02	1,8E-02	2,8E-02	5,3E-02

Doses de radiations absorbées après injection du technétium (^{99m}Tc) sestamibi (à l'effort)

Estimation des doses de radiations absorbées (mGy/MBq)					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	6,6E-03	8,7E-03	1,3E-02	1,9E-02	3,3E-02
Paroi vésicale	9,8E-03	1,3E-02	1,7E-02	2,1E-02	3,8E-02
Surfaces osseuses	7,8E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,6E-02
Cerveau	4,4E-03	6,0E-03	9,3E-03	1,4E-02	2,3E-02
Seins	3,4E-03	4,7E-03	6,2E-03	9,7E-03	1,8E-02
Paroi de la vésicule biliaire	3,3E-02	3,8E-02	4,9E-02	8,6E-02	2,6E-01
Tube digestif					
Estomac	5,9E-03	8,1E-03	1,3E-02	1,9E-02	3,2E-02
Intestin grêle	1,2E-02	1,5E-02	2,4E-02	3,7E-02	6,6E-02
Côlon	1,9E-02	2,5E-02	4,1E-02	6,4E-02	1,2E-01
(Côlon ascendant)	2,2E-02	2,8E-02	4,6E-02	7,2E-02	1,3E-01
(Côlon descendant)	1,6E-02	2,1E-02	3,4E-02	5,3E-02	9,9E-02
Cœur	7,2E-03	9,4E-03	1,0E-02	2,1E-02	3,5E-02
Reins	2,6E-02	3,2E-02	4,4E-02	6,3E-02	1,1E-01
Foie	9,2E-03	1,2E-02	1,8E-02	2,5E-02	4,4E-02
Poumons	4,4E-03	6,0E-03	8,7E-03	1,3E-02	2,3E-02
Muscles	3,2E-03	4,1E-03	6,0E-03	9,0E-03	1,7E-02
Œsophage	4,0E-03	5,5E-03	8,0E-03	1,2E-02	2,3E-02
Ovaires	8,1E-03	1,1E-02	1,5E-02	2,3E-02	4,0E-02
Pancréas	6,9E-03	9,1E-03	1,4E-02	2,1E-02	3,5E-02
Moelle osseuse	5,0E-03	6,4E-03	9,5E-03	1,3E-02	2,3E-02
Glandes salivaires	9,2E-03	1,1E-02	1,5E-03	2,0E-03	2,9E-03
Peau	2,9E-03	3,7E-03	5,8E-03	9,0E-03	1,7E-02
Rate	5,8E-03	7,6E-03	1,2E-02	1,7E-02	3,0E-02
Testicules	3,7E-03	4,8E-03	7,1E-03	1,1E-02	2,0E-02
Thymus	4,0E-03	5,5E-03	8,0E-03	1,2E-02	2,3E-02
Thyroïde	4,4E-03	6,4E-03	9,9E-03	1,9E-02	3,5E-02
Utérus	7,2E-03	9,3E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,5E-02
Autres organes	3,3E-03	4,3E-03	6,4E-03	9,8E-03	1,8E-02
Dose efficace (mSv/MBq)	7,9E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,3E-02	4,5E-02

Scintigraphie de perfusion myocardique

La dose efficace calculée pour une activité administrée moyenne de 1800 MBq (900 MBq au repos et 900 MBq après épreuve de stimulation) lors d'un protocole d'acquisition scintigraphique sur 2 jours est de 15,2 mSv.

La dose efficace calculée pour une activité administrée moyenne de 2000 MBq (500 MBq au repos et 1500 MBq après épreuve de stimulation) lors d'un protocole d'acquisition scintigraphique sur 1 jour est de 16,3 mSv.

Evaluation de la fonction ventriculaire globale

La dose efficace après administration au repos de 800 MBq est de 7,2 mSv. La dose efficace après administration de 800 MBq à l'effort est de 6,3 mSv.

Mammoscintigraphie

La dose efficace après administration de 1000 MBq est de 9,0 mSv.

Localisation du tissu parathyroïdien anormalement actif

La dose efficace après administration de 1000 MBq est de 9,0 mSv.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

A reconstituer avec une solution injectable de pertechnétate-(^{99m}Tc) de sodium.

Comme pour tout médicament, si l'intégrité du flacon est compromise à un moment de la procédure, le flacon ne doit pas être utilisé.

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

Pour obtenir la solution injectable de technétium (^{99m}Tc) sestamibi, à partir de la trousse, on procédera comme suit en respectant les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection :

A. Protocole par ébullition

1. Porter des gants imperméables tout au long de la procédure. Retirer l'opercule en plastique du flacon et désinfecter la surface du bouchon.
2. Placer le flacon dans un conteneur blindé approprié correctement étiqueté portant la date et l'heure de la préparation, le volume et l'activité.
3. A l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée, prélever de façon aseptique environ 1 à 3 mL de la solution stérile et apyrogène de pertechnétate-(^{99m}Tc) de sodium (200 MBq à 11 GBq).
4. Injecter aseptiquement la solution de pertechnétate de sodium dans le flacon placé dans son conteneur de plomb. Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
5. Agiter vigoureusement le flacon par retournement, 5 à 10 fois.
6. Enlever le flacon de sa protection de plomb et le placer verticalement de sorte que le flacon ne touche pas directement le fond d'un bain-marie approprié porté à ébullition pendant environ 10 minutes. Le bain-marie doit être équipé d'une protection contre les rayonnements. Les 10 minutes ne seront décomptées qu'à partir du moment où l'eau recommence à bouillir.
Note : le flacon **doit** rester vertical pendant toute la durée de cette étape. Adapter le niveau d'eau du bain marie de telle sorte que le bouchon du flacon dépasse.
7. Retirer le flacon du bain-marie et le laisser refroidir pendant environ 15 minutes.
8. Examiner le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant de l'administrer.
9. Retirer aseptiquement le technétium (^{99m}Tc) sestamibi en utilisant une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser la préparation dans les 10 heures.
- 10 Avant d'administrer le technétium (^{99m}Tc) sestamibi au patient, on vérifiera la qualité du marquage par chromatographie en couche mince, selon la procédure donnée ci-après.

B. Protocole par bloc chauffant

1. Porter des gants imperméables tout au long de la procédure. Retirer l'opercule en plastique du flacon et désinfecter la surface du bouchon.
2. Placer le flacon dans un conteneur blindé approprié correctement étiqueté portant la date et l'heure de la préparation, le volume et l'activité.
3. A l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée, prélever de façon aseptique environ 1 à 3 mL de la solution stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (200 MBq à 11 GBq).
4. Injecter aseptiquement la solution de pertechnétate de sodium dans le flacon placé dans son conteneur de plomb. Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
5. Agiter vigoureusement le flacon par retournement, 5 à 10 fois.
6. Placer le flacon dans un bloc chauffant préalablement chauffé à 100° C et laisser incubé au moins 15 min. Le bloc chauffant doit être adapté à la taille du flacon pour assurer une montée en température correcte du contenu du flacon.
Retirer le flacon du bloc chauffant et le laisser refroidir pendant environ 15 minutes.

8. Examiner le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant de l'administrer.
9. Retirer aseptiquement le technétium (^{99m}Tc) sestamibi en utilisant une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser la préparation dans les 10 heures.
10. Avant d'administrer le technétium (^{99m}Tc) sestamibi au patient, on vérifiera la qualité du marquage par chromatographie en couche mince, selon la procédure donnée ci-après :

Contrôle Qualité de la Pureté Radiochimique par:

Méthode

Radio-chromatographie en couche mince

Matériel

1. Plaque d'oxyde d'aluminium J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC, prédécoupée de 2,5 cm x 7,5 cm.
2. Ethanol 768 g/L
3. Activimètre pour mesurer la radioactivité dans la gamme 0,7 - 12 GBq.
4. Seringue de 1 mL, aiguille d'un calibre 22-26 gauge.
5. Cuve de développement avec couvercle (un béccher de 100 mL couvert d'un film étirable convient).

Mode d'emploi

1. Verser suffisamment d'éthanol dans la cuve de développement (béccher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3-4 mm. Couvrir la cuve (béccher), avec du film étirable et attendre environ 10 minutes.
2. A l'aide d'une seringue de 1 mL et d'une aiguille (G 22-26), déposer une goutte d'éthanol sur la plaque d'oxyde d'aluminium à 1,5 cm de l'extrémité inférieure. Ne pas laisser sécher le dépôt.
3. Déposer une goutte de la préparation sur le dépôt d'éthanol. Laisser sécher. Ne pas chauffer.
4. Laisser migrer le front du solvant à une distance de 5 cm du dépôt.
5. Couper la plaque à 4 cm de l'extrémité inférieure et mesurer le taux de comptage de chaque partie dans l'activimètre.
6. Calculer la pureté radiochimique comme suit :

$$\% \text{ technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibi} = \frac{\text{(comptage de la partie supérieure de la plaque)}}{\text{(comptage totale)}} \times 100$$

La pureté radiochimique doit être supérieure ou égale à 94 %, sinon la préparation doit être éliminée

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 la France / Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

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 R1333-24 du code de la Santé publique.