

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}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 110 min en émettant un rayonnement positonique d'énergie maximale 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque mL contient 3,5 mg d'ions sodium.

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.

La tomographie par émission de positons (TEP) de fluorure (^{18}F) de sodium est indiquée comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies, où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée.

L'indication de la TEP au fluorure (^{18}F) de sodium a été plus particulièrement documentée dans les circonstances suivantes :

Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer chez l'adulte.

Aide au diagnostic étiologique des douleurs dorso-lombaires d'origine inconnue chez l'adulte, lorsque les méthodes d'imagerie conventionnelle ne sont pas contributives,

Aide à la détection de lésions osseuses en cas de suspicion de maltraitance chez l'enfant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'activité habituellement recommandée chez un adulte de 70 kg est de 370 MBq mais peut varier entre 100 et 400 MBq selon la masse corporelle, le type d'équipement utilisé et en fonction du mode d'acquisition (acquisition couplée à la tomодensitométrie (TEP/TDM)). L'activité (qui peut varier entre 100 et 400MBq) est administrée par injection intraveineuse directe.

Si nécessaire, des examens TEP au fluorure (¹⁸F) de sodium peuvent être répétés sur une courte période de temps.

Populations spéciales

Patients insuffisants rénaux

La radioactivité à administrer doit être déterminée avec soins car un accroissement de l'exposition aux radiations est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

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 bénéfice/risque 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 en multipliant l'activité de base (fournie pour le calcul) par un facteur multiplicateur fonction de la masse corporelle du patient (tableau 1) à partir de la formule ci-dessous :

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

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.

Tableau 1

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

Mode d'administration

L'injection de fluorure (¹⁸F) de sodium doit être intraveineuse afin d'éviter une irradiation en cas d'extravasation, ainsi que des artefacts sur les images.

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12. Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

L'activité en fluorure (¹⁸F) de sodium doit être mesurée à l'aide d'un activimètre immédiatement avant l'injection.

Acquisition des images

Les images de TEP sont généralement acquises 60 minutes après l'injection de fluorure (^{18}F) de sodium. Si l'activité subsistante permet une statistique de comptage adéquat, l'examen TEP peut également être pratiqué jusqu'à 2 à 3 heures après administration, ce qui réduit le bruit de fond. Il est recommandé au patient de vider sa vessie juste avant l'acquisition des images afin de réduire l'activité pelvienne.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit être aussi faible qu'il est raisonnablement possible afin d'obtenir l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, une attention particulière doit être portée au rapport bénéfice/risque de l'examen puisque l'irradiation peut être plus forte chez ces patients du fait de la plus faible excrétion rénale.

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

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

Préparation du patient

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 aussi souvent que possible, avant l'acquisition des images et dans les heures qui suivent l'examen.

Interprétation des examens TEP au fluorure (^{18}F) de sodium

Le fluorure (^{18}F) de sodium a une meilleure sensibilité pour la détection des lésions osseuses que les autres radiopharmaceutiques ostéotropes (phosphate ou bisphosphonates marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Comme le fluorure (^{18}F) de sodium ne met pas en évidence de façon directe les métastases osseuses mais leur effet sur l'os cortical (activité ostéogénique en réaction aux lésions osseuses), le fluorure (^{18}F) de sodium est moins efficace pour la détection des métastases osseuses à un stade précoce, en particulier les métastases ostéomédullaires sans atteinte de l'os cortical.

La fusion des images fonctionnelles TEP au fluorure (^{18}F) de sodium avec les images morphologiques correspondantes, obtenue par exemple avec une machine TEP/TDM, permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic des lésions osseuses.

Comme il n'y a pas de différence significative entre l'intensité de fixation des lésions malignes et de certaines lésions bénignes, le diagnostic différentiel entre métastases osseuses et lésions non malignes est amélioré par l'analyse des images de fusion de TEP et de TDM, obtenues de façon plus précise avec une machine hybride TEP/TDM, ou si l'on n'en dispose pas, en associant à la TEP des modalités supplémentaires d'imagerie diagnostique (IRM, TDM).

Après l'examen

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

Mises en garde spécifiques

En fonction du moment de l'injection, la teneur en sodium administrée au patient peut être supérieure à 1 mmol (23 mg). Cette quantité doit être prise en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme en âge d'avoir des enfants toute éventualité de grossesse doit être systématiquement écartée. 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

Le fluorure (^{18}F) de sodium est contre-indiqué pendant la grossesse car il entraîne une dose de radiation pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez 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 quant au passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après administration et le lait tiré doit 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.

Fertilité

Les conséquences de l'administration de fluorure (^{18}F) de sodium sur la fertilité n'ont pas été étudiées.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Une exposition à des radiations ionisantes est associée à l'induction de cancers et à un risque d'anomalies congénitales. La dose efficace étant de 6,8 mSv quand la radioactivité maximale recommandée de 400 MBq est administrée chez un patient de 70 kg, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme 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 de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage de fluorure (^{18}F) de sodium, la dose délivrée au patient doit être réduite en favorisant l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur, code ATC : V09IX06.

Mécanisme d'action

Du fait de son affinité pour le composant minéral de l'os, le fluorure (^{18}F) de sodium est incorporé, de façon 3 à 10 fois plus intense que dans l'os sain, au niveau des portions de l'os atteintes par une affection maligne entraînant une activité ostéoblastique ou une réduction de l'activité ostéolytique. Une augmentation de l'ostéogénèse est également observée en cas de lésion non cancéreuse de la structure osseuse, de nature traumatique, érosive ou inflammatoire. Le fluorure (^{18}F) de sodium détecte non seulement la réaction de l'os à un processus cancéreux ou à un traumatisme, mais aussi l'augmentation du métabolisme osseux dans des circonstances physiologiques ou dans d'autres pathologies.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le fluorure (^{18}F) de sodium paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse, environ 50% du fluorure (^{18}F) de sodium est rapidement absorbé par le squelette où il demeure et décroît selon sa demi-vie physique. Le reste du fluorure (^{18}F) de sodium se répartit dans le compartiment liquidien extracellulaire et est excrété par les reins en quelques heures. L'importance de la liaison du fluorure (^{18}F) de sodium aux protéines plasmatiques n'est pas connue.

Fixation aux organes

Le fluorure (^{18}F) de sodium 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 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, et au niveau des épiphyses en croissance rapide.

Élimination

L'élimination du fluorure (^{18}F) de sodium est essentiellement rénale, avec 20% de l'activité excrétée dans l'urine dans les 2 heures suivant l'injection.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité par injection unique du fluorure (^{18}F) de sodium a été étudiée chez des rats SpragueDawley à une dose- volume de 5mL/kg et aucune mort n'a été observée.

Ce produit n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

Aucune étude du potentiel mutagène ou du potentiel cancérogène à long terme n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables.

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

14 heures à compter de l'heure de fabrication.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conservez dans l'emballage d'origine.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les matériaux radioactifs.

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

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

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un environnement clinique. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et / ou licences appropriées de l'organisation officielle compétente.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés par l'utilisateur d'une manière qui satisfait aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

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 ou autres liquides biologiques. Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Si l'intégrité du flacon est compromise, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être menées d'une façon minimisant le risque de contamination du produit et l'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

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

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

CIS BIO INTERNATIONAL

R.N. 306 SACLAY

B.P. 32

F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

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

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

Date de première autorisation : 27 mai 2010

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2019

11. DOSIMETRIE

Selon les publications n° 53 (4^{ème} addendum) et n°80 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

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

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0067	0,0088	0,013	0,020	0,039
Paroi de la vessie	0,15	0,19	0,28	0,39	0,54
Surfaces osseuses	0,094	0,075	0,12	0,21	0,48
Cerveau	0,0066	0,0075	0,011	0,016	0,025
Sein	0,0029	0,0037	0,0060	0,0095	0,018
Vésicule biliaire	0,0042	0,0051	0,0082	0,012	0,023
Tube digestif					
Estomac	0,0037	0,0046	0,0079	0,011	0,020
Intestin grêle	0,0058	0,0075	0,011	0,017	0,030
Côlon	0,0068	0,0084	0,013	0,019	0,030
Côlon ascendant	0,0051	0,0063	0,010	0,015	0,026
Côlon descendant	0,0091	0,011	0,017	0,025	0,037
Coeur	0,0042	0,0051	0,0079	0,012	0,022
Reins	0,013	0,016	0,024	0,036	0,067
Foie	0,0040	0,0052	0,0078	0,012	0,023
Poumons	0,0045	0,0058	0,0086	0,013	0,026
Muscles	0,0058	0,0071	0,011	0,016	0,028
Oesophage	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Ovaires	0,0083	0,011	0,015	0,022	0,036
Pancréas	0,0050	0,0061	0,0092	0,014	0,027
Moelle osseuse rouge	0,037	0,039	0,076	0,18	0,44
Peau	0,0041	0,0049	0,0077	0,012	0,022
Rate	0,0042	0,0055	0,0084	0,013	0,026
Testicules	0,0061	0,0083	0,014	0,020	0,032
Thymus	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,022
Thyroïde	0,0049	0,0057	0,0081	0,012	0,020
Utérus	0,013	0,015	0,024	0,035	0,050
Autres tissus	0,0059	0,0073	0,011	0,017	0,028
Dose efficace [mSv/MBq]	0,017	0,020	0,033	0,056	0,11

Si l'acquisition des images TEP avec le fluorure (^{18}F) de sodium est réalisée en mode 2D, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité recommandée de 400 MBq est d'environ 6,8 mSv (pour un individu de 70 kg).

Pour cette activité de 400 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont les suivantes : paroi de la vessie : 60 mGy, surfaces osseuses : 38 mGy, moelle osseuse rouge : 15 mGy, reins : 5 mGy, utérus : 5 mGy.

Si l'acquisition des images TEP avec le fluorure (^{18}F) de sodium est réalisée en mode 3D, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité recommandée de 200 MBq est d'environ 3,4 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité de 200 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont les suivantes : paroi de la vessie : 30 mGy, surfaces osseuses : 19 mGy, moelle osseuse rouge : 8 mGy, reins : 3 mGy, utérus : 3 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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

Le médicament peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium 9mg/mL.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. 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 ou à l'aide d'un matériel automatisé.

Comme pour tout médicament, si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être administré.

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

Tout médicament 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'ANSM.

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.