

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RENOCIS 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de succimère (ou acide dimercaptosuccinique – DMSA).

Le radioélément n'est pas fourni avec la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Lyophilisat blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de technétium (^{99m}Tc) –succimère obtenue est indiquée pour :

- l'examen morphologique du cortex rénal,
- l'évaluation fonctionnelle de chaque rein,
- la localisation de rein ectopique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité recommandée est comprise entre 30 et 120 MBq.

Insuffisants rénaux

La radioactivité à administrer doit être déterminée avec soin 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 bénéfices/risques dans cette population. Les activités administrées chez l'enfant et l'adolescent doivent être adaptées conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'EANM (2016). Ces activités peuvent être déterminées en multipliant l'activité de base (donnée à des fins de calcul) par le facteur de correction correspondant à la masse corporelle du jeune patient, fourni dans le tableau ci-dessous :

$$A[\text{MBq}] \text{ Administrée} = 6,8 \times \text{facteur de correction}$$

Masse corporelle [kg]	Facteur de correction	Masse corporelle [kg]	Facteur de correction	Masse corporelle [kg]	Facteur de correction
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

*Si le résultat du calcul est inférieur à 18,5 MBq, l'activité minimale recommandée de 18,5 MBq doit être utilisée afin d'obtenir des images de qualité suffisante.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Présentation multidose.

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

Ce médicament doit être radiomarké avant d'être administré au patient.

Pour les instructions concernant le radiomarkage et le contrôle de la pureté radiochimique du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Les images peuvent être obtenues par des acquisitions statiques (planaires ou tomographiques) entre 1 et 3 heures après l'injection.

En cas d'insuffisance rénale ou d'obstruction des voies urinaires, il peut être nécessaire de réaliser des acquisitions plus tardives (6 à 24 heures après l'injection).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à l'un des composants du radiopharmaceutique marqué.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Insuffisants rénaux

Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin, car une exposition accrue au rayonnement est possible chez ces patients, voir rubrique 4.2.

Population pédiatrique

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

L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et par conséquent peut être considéré comme pratiquement sans sodium.

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

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

Certains médicaments peuvent affecter la fonction rénale et modifier la fixation du succimère-technétium (^{99m}Tc), tels que :

- Chlorure d'ammonium : diminution importante de la fixation rénale du succimère-technétium (^{99m}Tc) et augmentation de la fixation hépatique.
- Bicarbonate de sodium : diminution de la fixation rénale du succimère-technétium (^{99m}Tc).
- Mannitol : diminution de la fixation rénale du succimère-technétium (^{99m}Tc).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (par exemple, le captopril) : chez le patient ayant une sténose unilatérale de l'artère rénale, on peut observer une diminution de la fixation rénale du succimère-technétium (^{99m}Tc) par le rein atteint. Ce phénomène est réversible après l'arrêt de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Pour éviter ces interférences, le traitement avec ces médicaments doit être suspendu si possible.

- Chimiothérapie : des recherches expérimentales chez l'animal ont montré que le methotrexate, le cyclophosphamide ou la vincristine peuvent affecter la biodistribution du succimère-technétium (^{99m}Tc).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge d'avoir des enfants

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Seuls les examens impératifs doivent donc être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant 4 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

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

RENOCIS n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et avec une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'Organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	indéterminée

Des réactions allergiques ont été rapportées dans la littérature.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 1,06 mSv quand la radioactivité maximale recommandée de 120 MBq est administrée, 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.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas d'administration d'une activité excessive de succimère-technétium (^{99m}Tc), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été délivrée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour le système rénal, composés technétiés, code ATC : V09CA02

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le succimère-technétium (^{99m}Tc) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse chez les patients à fonction rénale normale, le succimère-technétium (^{99m}Tc) est éliminé du compartiment vasculaire selon une cinétique tri-exponentielle.

Fixation aux organes

Le succimère-technétium (^{99m}Tc) se concentre principalement dans le cortex rénal avec une concentration maximale obtenue 3 à 6 heures après l'injection correspondant à environ 40 à 50 % de l'activité injectée. Moins de 3 % de l'activité administrée se localise dans le foie. Cependant en cas d'insuffisance rénale, les taux de fixation hépatique peuvent être significativement augmentés alors que la fixation rénale est réduite.

Demi-vie

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxique n'a été observé chez le rat après administrations répétées pendant 14 jours de 0,66 mg/kg/jour de succimère et de 0,23 mg/kg/jour de chlorure d'étain. La dose de succimère normalement administrée aux patients est de 0,14 mg/kg.

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

Des études de mutagenèse et de carcinogenèse à long terme n'ont pas été réalisées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté (E 512)

Inositol

Acide ascorbique (E 300)

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajustement du pH)

Sous atmosphère d'azote (E 941)

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

1 an.

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur et sur l'étiquette du flacon.

Après radiomarquage : conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) et utiliser dans les 8 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver la trousse au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

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

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre étiré, incolore, de type I, fermé par un bouchon de caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : boîte de 5 flacons multidoses.

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 service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

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.

Le contenu du flacon doit être utilisé exclusivement pour la préparation de la solution de succimère-technétium (^{99m}Tc) et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage.

Pour les instructions concernant le radiomarquage du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Le contenu de la trousse avant marquage n'est pas radioactif. Cependant, après ajout de la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans un blindage approprié.

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, etc. Par conséquent, des mesures de protection contre les rayonnements doivent être prises, conformément aux réglementations nationales.

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

RN 306 - SACLAY

B.P. 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

- CIP 562 355 -6 ou 34009 562 355 6 8 : 52,06 mg de poudre en flacon (verre) : boîte de 5

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

Date de première autorisation : 19 novembre 1999

Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 novembre 2018

11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit au moyen d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant un rayonnement gamma d'une énergie moyenne de 140 keV et une demi-vie de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc) qui, en raison de sa longue demi-vie de $2,13 \times 10^5$ ans peut être considéré comme quasi-stable.

Selon les publications n° 128 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients après administration intraveineuse de succimère-technétium (^{99m}Tc) sont les suivantes :

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ DE RADIOACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Reins	0,18	0,22	0,30	0,43	0,76
Vessie (paroi)	0,018	0,023	0,029	0,031	0,057
Rate	0,013	0,017	0,026	0,038	0,061
Surrénales	0,012	0,016	0,024	0,035	0,060
Foie	0,0095	0,012	0,018	0,025	0,041
Pancréas	0,0090	0,011	0,016	0,023	0,037
Vésicule biliaire (paroi)	0,0083	0,010	0,014	0,022	0,031
Estomac (paroi)	0,0052	0,0063	0,010	0,014	0,020
Intestin grêle (paroi)	0,0050	0,0064	0,010	0,014	0,024
Côlon ascendant (paroi)	0,0050	0,0064	0,0095	0,014	0,023
Surfaces osseuses	0,0050	0,0062	0,0092	0,014	0,026
Utérus	0,0045	0,0056	0,0083	0,011	0,019
Côlon (paroi)	0,0043	0,0055	0,0082	0,012	0,020
Moelle osseuse	0,0039	0,0047	0,0068	0,0090	0,014
Ovaires	0,0035	0,0047	0,0070	0,011	0,019
Côlon descendant (paroi)	0,0033	0,0043	0,0065	0,0096	0,016
Cœur (paroi)	0,0030	0,0038	0,0058	0,0086	0,014
Autres tissus	0,0029	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Muscles	0,0029	0,0036	0,0052	0,0077	0,014
Poumons	0,0025	0,0035	0,0052	0,0080	0,015
Testicules	0,0018	0,0024	0,0037	0,0053	0,010
Thymus	0,0017	0,0023	0,0034	0,0054	0,0094
Œsophage	0,0017	0,0023	0,0034	0,0054	0,0094
Thyroïde	0,0015	0,0019	0,0031	0,0052	0,0094
Peau	0,0015	0,0018	0,0029	0,0045	0,0085
Seins	0,0013	0,0018	0,0028	0,0045	0,0084
Cerveau	0,0012	0,0015	0,0025	0,0040	0,0072
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0088	0,011	0,015	0,021	0,037

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 120 MBq de succimère-technétium (^{99m}Tc) pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 1,06 mSv.

Pour une activité administrée de 120 MBq, la dose de radiation pour un organe cible comme les reins est d'environ 22 mGy et les doses de radiations pour les organes critiques tels que la paroi vésicale, la rate, et les surrénales sont respectivement de 2,2 ; 1,6 et 1,4 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Méthode de préparation

Respecter les précautions usuelles concernant l'asepsie et la radioprotection.

Prendre un flacon de la trousse et le placer dans une protection de plomb appropriée.

A l'aide d'une seringue hypodermique, introduire à travers le bouchon, 1 à 6 mL de solution injectable stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, l'activité maximale utilisée étant de 3,7 GBq.

La solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air, le mélange lyophilisé étant sous azote.

Après introduction du volume requis de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter toute surpression dans le flacon.

Agiter pendant 5 à 10 minutes.

La préparation obtenue est une solution limpide et incolore de pH compris entre 2,3 et 3,5.

Avant utilisation, la limpidité de la solution, le pH, la radioactivité et le spectre gamma doivent être contrôlés.

Contrôle de qualité

La qualité du marquage (rendement radiochimique) peut être contrôlée selon la méthode suivante :

Méthode

Chromatographie ascendante sur papier

Matériel

1. Papier pour chromatographie

Bande de papier à chromatographie Whatman 1 ou équivalent, de longueur suffisante et de largeur minimum égale à 2,5 cm.

Tracer à 2,5 cm de l'une des extrémités de la bande de papier une fine ligne dite "ligne de dépôt" et une autre ligne dite "ligne de front" à 10 cm de la "ligne de dépôt".

2. Phase mobile

Méthyléthylcétone

3. Récipient

Cuve à chromatographie en verre dont les dimensions sont en rapport avec celles du papier à utiliser. La cuve doit être munie d'un couvercle de verre assurant une fermeture étanche et pourvue à la partie supérieure d'un dispositif destiné à assurer la suspension du papier à chromatographie, dispositif qui peut être abaissé sans ouvrir la cuve.

4. Divers

Pincés, ciseaux, seringue, aiguilles, unité de comptage appropriée.

Procédure

La méthode de préparation de la trousse est décrite ci-dessus.

1. Verser dans la cuve une hauteur de 2 cm de phase mobile.
2. A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer sur la "ligne de dépôt" une goutte de la préparation et laisser sécher à l'air.
3. A l'aide des pincés, introduire la bande de papier dans la cuve à chromatographie. Fermer hermétiquement la cuve. Descendre le papier dans la phase mobile et laisser migrer le solvant jusqu'à la "ligne de front".
4. Retirer le papier à l'aide des pincés et laisser sécher à l'air.
5. Déterminer la distribution de la radioactivité à l'aide d'un détecteur approprié.

Identifier chaque tache radioactive par le calcul du Rf. Le Rf du succimère-technétium (^{99m}Tc) est de 0, celui de l'ion pertechnétate (technétium (^{99m}Tc) libre) est de 1.

Mesurer la radioactivité de chaque tache.

6. Calculs

Calculer le pourcentage de succimère-technétium (^{99m}Tc) (rendement radiochimique) :

$$\% \text{ succimère-technétium } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale de la bande de papier}} \times 100$$

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) libre :

$$\% \text{ technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 1}}{\text{Radioactivité totale de la bande de papier}} \times 100$$

7. Le pourcentage de succimère-technétium (^{99m}Tc) (rendement radiochimique) doit être au moins égal à 95 % et le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) libre ne doit pas excéder 2 %.

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.