

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(s) à effet notoire :

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.

Il est indiqué chez l'adulte. Concernant la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

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

Scintigraphie de perfusion myocardique

Diagnostic et localisation de la maladie ischémique coronarienne (angine de poitrine et 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 lorsque la mammographie n'est pas concluante, n'est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif.

Localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, récidivante ou persistante, et chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire devant subir une première intervention chirurgicale des glandes parathyroïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction. L'injection d'une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (NDR, Niveaux de Référence Diagnostiques) doit être justifiée.

Les activités recommandées en injection intraveineuse chez un adulte de masse corporelle moyenne (70 kg) sont les suivantes :

Diagnostic d'une hypoperfusion coronarienne et de l'infarctus du myocarde : 400 – 900 MBq

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

- 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.

L'activité totale 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 d'effort et au repos) doivent être pratiquées à **deux heures** d'intervalle au minimum et peuvent commencer indifféremment par l'effort ou le repos. Après l'injection lors de l'épreuve d'effort, le patient doit être encouragé à poursuivre l'activité physique pendant encore une minute (si possible).

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une injection au repos est généralement suffisante.

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

Evaluation de la fonction ventriculaire globale : 600 – 800 MBq, injectés en embole.

Mammoscintigraphie : 700 à 1 000 MBq injectés en embole généralement dans le bras du côté opposé à la lésion mammaire.

Localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs : 200 – 700 MBq injectés en embole. L'activité usuelle est comprise entre 500 et 700 MBq.

Insuffisance rénale

L'activité à administrer doit être déterminée avec soin car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

Insuffisance hépatique

De façon générale, l'activité à administrer doit être déterminée avec soin chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, en commençant habituellement par l'activité correspondant à la valeur basse de l'intervalle des posologies recommandées.

Population pédiatrique

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 et l'adolescent doivent être adaptées conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'EANM. 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[MBq] Administrée = Activité de Base X facteur de correction

Pour la détection tumorale, l'activité de base est de 63 MBq.

Pour le protocole de la scintigraphie cardiaque :

Sur deux jours, les activités de base minimale et maximale sont respectivement de 42 et 63 MBq, (à la fois pour l'examen au repos et pour l'examen à l'effort).

Sur un jour, l'activité de base est de 28 MBq pour l'examen au repos et de 84 MBq pour l'examen à l'effort.

L'activité minimale à injecter quel que soit l'indication de l'imagerie est de 80 MBq.

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En raison du risque potentiel de lésion tissulaire, une injection extravasculaire de ce médicament radioactif est à éviter absolument.

Présentation multidose.

Précautions à prendre avant toute manipulation ou administration du médicament

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

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

Concernant la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

Scintigraphie cardiaque

L'acquisition est débutée 30 à 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 technétium (^{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 doit se faire de préférence selon le mode tomographique (tomographie par émission monophotonique, TEMP), avec ou sans synchronisation à l'ECG.

Mammoscintigraphie

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. Le produit est injecté dans une veine du bras opposé au sein présentant la lésion mammaire suspectée. Si l'atteinte est bilatérale, l'injection est réalisée de préférence au niveau d'une veine dorsale du pied.

Gamma-caméra classique.

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.

Détecteur dédié à l'imagerie du sein

Si un détecteur dédié à l'imagerie du sein est utilisé, un protocole pertinent spécifique à l'appareil doit être suivi afin d'obtenir les meilleures performances d'imagerie possibles.

Localisation du tissu parathyroïdien hyperactif

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 réalisées conjointement.

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

Pour visualiser la glande thyroïde, il peut être administré soit de l'iode-123 soit du pertechnétate- (^{99m}Tc) dans la mesure où ces produits radiopharmaceutiques font l'objet d'une rétention dans les tissus thyroïdiens fonctionnels. Cette image est soustraite de l'image obtenue avec le technétium (^{99m}Tc) -sestamibi, le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique restant visible après la soustraction. 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. Après l'acquisition des images avec l'iodure (^{123}I) de sodium 200 à 700 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. Par la suite, 200 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) -sestamibi sont injectés et une deuxième acquisition est réalisée 10 minutes après.

Technique en deux temps :

400 à 700 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 à 2 heures plus tard. Les images acquises en mode planaire peuvent être complétées par un examen TEMP ou TEMP/TDM lors des temps précoces ou tardifs.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lors des examens de scintigraphie myocardique à l'effort, il faut prendre en compte les contre-indications générales applicables à la stimulation ergométrique ou à l'épreuve pharmacologique.

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 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.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin chez ces patients car une exposition accrue aux radiations est possible (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l'usage pédiatrique, voir rubrique 4.2.

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

Préparation du patient

Afin de diminuer l'exposition aux radiations, une hydratation appropriée du patient doit être encouragée pour permettre des mictions fréquentes dans les heures qui suivent l'administration.

Imagerie cardiaque

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

Interprétation des images obtenues avec le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi

Interprétation de la mammoscintigraphie 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 faible. 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.

Après l'injection

Les contacts rapprochés avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Lors des examens de scintigraphie myocardique avec épreuve de stimulation, il faut prendre en compte les contre-indications et précautions générales applicables à la stimulation ergométrique ou à l'épreuve pharmacologique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

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

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

Traitements affectant la fonction myocardique

Les médicaments affectant la fonction myocardique et/ou le débit sanguin peuvent engendrer des résultats faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. En particulier, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques réduisent la consommation d'oxygène et affectent donc également la perfusion et les bêtabloquants inhibent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant l'épreuve de stimulation. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie. Les recommandations des directives applicables concernant les épreuves de stimulation ergométrique ou pharmacologique doivent être observées.

Inhibiteurs de la pompe à proton

Il a été démontré que l'administration d'inhibiteurs de la pompe à proton augmente de manière significative la fixation du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi sur la paroi gastrique. La proximité de celle-ci avec la paroi myocardique inférieure peut conduire à des résultats faux-négatifs ou faux-positifs, et donc à un diagnostic erroné. Il est recommandé d'interrompre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton 3 jours avant l'examen.

Produits de contraste iodés

Lorsque la technique par soustraction est utilisée pour l'imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs, l'utilisation récente de produits de contraste radiologiques à base d'iodure, de médicaments utilisés pour le traitement de l'hyperthyroïdie ou de l'hypothyroïdie, ou de plusieurs autres médicaments, est susceptible de réduire la qualité de l'imagerie thyroïdienne, voire de rendre la soustraction impossible.

Pour la liste complète des interactions médicamenteuses éventuelles, se référer au RCP de l'iodure (^{123}I) de sodium ou du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, 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 (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas les rayons ionisants (s'il en existe), 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 allait, 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.

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

STAMICIS n'a aucun effet ou un effet négligeable 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), angioédème. Autres réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques affectant la peau et les muqueuses avec exanthème (prurit, urticaire, œdème), vasodilatation).

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

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : céphalées.

Rare : convulsions (peu après l'administration), syncope.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : douleur thoracique/angine de poitrine, ECG anormal.

Rare : arythmie.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées

Rare : douleur abdominale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Rare : réactions locales au site d'injection, hypoesthésie et paresthésie, bouffées congestives.

Fréquence indéterminée : 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 sensation de bouche sèche et une altération de l'odorat, 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. La dose efficace calculée pour une activité maximale recommandée de 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 étant de 16,4 mSv 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 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. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, composés au technétium (^{99m}Tc), code ATC : V09GA01.

Effets pharmacodynamiques

Aux quantités correspondant aux activités administrées pour les examens diagnostiques, le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Distribution

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.

La distribution physiologique du (^{99m}Tc) sestamibi inclut le myocarde, les glandes salivaires, la thyroïde, le myocarde, le foie, la vésicule biliaire, le côlon, l'intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes, les muscles squelettiques, et occasionnellement les mamelons. Une faible fixation homogène dans les seins ou les aisselles est normale.

Scintigraphie de perfusion du myocarde

Le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi est un complexe cationique qui diffuse passivement au travers des membranes capillaire et cellulaire. Au sein de la cellule, il est capté et retenu dans les mitochondries et sa rétention reflète la viabilité des cellules myocardiques.

Après injection intraveineuse, il est distribué dans le myocarde en fonction de la perfusion myocardique et de la viabilité. 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. Cependant les cellules endommagées de façon irréversible ne captent plus le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi. L'hypoxie réduit le taux d'extraction myocardique.

Sa redistribution est insignifiante et des injections distinctes sont donc nécessaires pour les examens après épreuve de stimulation et au repos.

Mammoscintigraphie

La fixation tissulaire du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi dépend principalement de la vascularisation, laquelle est généralement accrue dans les tissus tumoraux. 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. Son accumulation cellulaire est réduite en cas de surexpression de protéines associées à la résistance pluri médicamenteuse.

Localisation du tissu parathyroïdien hyperactif

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 rénale et 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. Les propriétés pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été déterminées.

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 pour le cœur et approximativement de 30 minutes pour le foie.

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_4BF_4)). 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).

Lors des administrations répétées, les premiers symptômes de toxicité sont apparus lors de l'administration de 150 fois la dose quotidienne pendant 28 jours.

L'administration extravasculaire chez l'animal a provoqué des inflammations aiguës avec œdème et hémorragies au site d'injection.

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

Le tétrafluoroborate de [tétrakis (1-isocyanide-2-méthoxy-2-méthylpropyl) cuivre (I)] ne présente pas d'activité mutagène dans les tests d'Ames, de CHO/HPRT et d'échanges des chromatides sœurs.

A 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 micronoyer 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 cystéine monohydraté

Citrate de sodium

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

1 an

Ne pas conserver le produit reconstitué et radiomarqué au-dessus de 25°C et l'utiliser dans les 10 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de 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 multidoses.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

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/ou aux autorisations appropriées des autorités nationales ou locales 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 du technétium (^{99m}Tc) - sestamibi et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir fait l'objet de la procédure de radiomarquage préalable.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise à tout moment au cours de la préparation de ce produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être réalisée de façon à limiter au maximum le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. L'utilisation de protections plombées adéquates est impérative.

Le contenu de la trousse n'est pas radioactif avant préparation extemporanée. Par contre, après ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être placée dans une protection de plomb appropriée.

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 médicament 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

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

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

Date de première autorisation : 21/04/2008

Date de dernier renouvellement : 26/04/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29 décembre 2021

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 la CIPR 80 (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) 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 le cœur et les muscles squelettiques est considérablement augmentée tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est considérablement diminuée. La substance est excrétée à 75 % par le foie et à 25 % par les reins.

Organe	Doses de radiations absorbées par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (au repos)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Paroi vésicale	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Seins	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Paroi de la vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tube digestif					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
- Côlon ascendant	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
- Côlon descendant	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Cœur	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Foie	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Poumons	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscles	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Œsophage	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaires	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancréas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Moelle osseuse	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glandes salivaires	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Autres organes	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organe	Doses de radiations absorbées par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (à l'effort)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Paroi vésicale	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Surfaces osseuses	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerveau	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Sein	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Paroi de la vésicule biliaire	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Tube digestif :					
Estomac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestin grêle	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Côlon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
- Côlon ascendant	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
- Côlon descendant	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Cœur	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Foie	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Poumons	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscles	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Œsophage	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaires	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Panréas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Moelle osseuse	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glandes salivaires	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Peau	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Rate	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicules	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Thyroïde	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Autres organes	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

La dose efficace a été calculée pour un intervalle entre deux mictions de 3,5 heures chez l'adulte.

Imagerie cardiaque

La dose efficace, après administration de l'activité maximale recommandée de 2 000 MBq de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 16,4 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 500 MBq au repos et de 1 500 MBq après épreuve de stimulation.

Lors de l'administration d'une activité de 2 000 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le myocarde, est de 14 mGy et les doses d'irradiation au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 69,57 et 46,5 mGy.

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1 800 MBq (900 MBq au repos et 900 MBq après épreuve de stimulation) de (^{99m}Tc)-sestamibi dans le cadre d'un protocole sur deux jours chez un adulte de 70 kg est d'environ 15,2 mSv.

Pour cette activité administrée de 1 800 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 12,2 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 64,8, 55,8 et 44,1 mGy.

Mammoscintigraphie

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1 000 MBq de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi chez une adulte de 70 kg est d'environ 9 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 1 000 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, le sein, est de 3,8 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 39, 36 et 27 mGy.

Imagerie parathyroïdienne

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 700 MBq de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 6,3 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 700 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 3,7 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 27,3, 25,2 et 18,9 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions d'asepsie.

Les flacons ne doivent pas être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée au travers du bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'une protection de plomb adaptée et d'une aiguille stérile jetable ou à l'aide d'un système de dispensation automatisé agréé.

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

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

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 :

Méthode de préparation

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 11,1 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 11,1 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 incuber 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 bécher de 100 mL couvert d'un film étirable convient).

Mode d'emploi

1. Verser suffisamment d'éthanol dans la cuve de développement (bécher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3-4 mm. Couvrir la cuve (bécher), 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 :

(comptage de la partie supérieure de la plaque)

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

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

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

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.