

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CITRATE DE GALLIUM (⁶⁷Ga) CURIUMPHARMA 37 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de gallium (⁶⁷Ga) 37 MBq/mL
à la date et heure de calibration

La composition qualitative est conforme à la monographie 555 de la Pharmacopée Européenne. Le gallium-67 a une période physique de 3,26 jours (78,3 heures). Il décroît en zinc-67 stable par capture électronique et émission de photons d'énergie 93 KeV (38 %), de 185 keV (21 %) et 300 keV (16,8 %). La radioactivité due au gallium-66 est au plus égale à 0,5 % de la radioactivité totale.

Excipient à effet notoire : alcool benzylique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en flacon multidose.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1. Indications thérapeutiques**

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. La scintigraphie au gallium-67 ne doit être utilisée que lorsque la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (¹⁸F) (TEP - FDG) n'est pas accessible.

- **4.1.1 Visualisation et/ou localisation non spécifique de tumeurs**
La scintigraphie au citrate de gallium (⁶⁷Ga) est utilisée, en association avec d'autres techniques d'imagerie en vue du diagnostic, de la définition du stade et de la prise en charge ultérieure des lymphomes malins tels que les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens. Elle peut être utilisée pour évaluer la réponse à une chimiothérapie.
- **4.1.2 La localisation de lésions inflammatoires**
La scintigraphie au citrate de gallium (⁶⁷Ga) peut être utilisée pour le diagnostic de certaines pathologies inflammatoires, notamment celles affectant le tissu pulmonaire, telles que la sarcoïdose. Lors de sarcoïdose et des pneumopathies interstitielles, l'intensité de la fixation dépend de la gravité de la maladie.

La scintigraphie au citrate de gallium (⁶⁷Ga) peut contribuer à mettre en évidence et/ou préciser la localisation de lésions inflammatoires extra-pulmonaires, comme les adénopathies tuberculeuses. Elle peut également être utilisée dans le cadre du bilan d'une fièvre d'étiologie indéterminée. Cette technique ne fournit que des données non spécifiques concernant les foyers inflammatoires au sein de l'organisme. Des biopsies ou d'autres techniques d'imagerie sont nécessaires pour confirmer et compléter l'information.

4.2. Posologie et mode d'administration**Posologie****Adultes et Population âgée**

Chez l'adulte et le sujet âgé, l'activité recommandée est comprise entre 74 et 185 MBq.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'expérience clinique est limitée. Lorsqu'aucune autre méthode de diagnostic non irradiante n'est disponible et que l'examen TEP-FDG n'est pas accessible, la scintigraphie au citrate de gallium (⁶⁷Ga) peut être utilisée en cas de pathologie maligne démontrée, en adaptant l'activité à la masse corporelle. Une activité de 1,85 MBq par kilo de masse corporelle est recommandée.

Mode d'administration

Pour usage multidose.

La solution de citrate de gallium (⁶⁷Ga) ne doit être injectée que par voie intraveineuse.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

Les images peuvent être acquises entre la 24^{ème} et la 92^{ème} heures après l'injection, bien qu'il soit préférable de les effectuer le deuxième ou le troisième jour, pour la recherche de tumeurs. Pour la recherche de lésions inflammatoires, la scintigraphie précoce est réalisée dès la 4^{ème} heure suivant l'injection.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse
- Allaitement
- Enfant ou adolescent de moins de 18 ans, excepté en cas de cancer diagnostiqué
- En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveaux-nés à terme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Potentiel 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 une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis.

Population pédiatrique

Pour toute information relative à une utilisation chez l'enfant, voir rubrique 4.2 et 4.3

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 radiations.

Après l'examen

Les images obtenues lors d'une scintigraphie pulmonaire, réalisée 24 à 48 heures après l'injection, doivent être interprétées avec attention car des fixations non spécifiques de gallium-67 peuvent être observées sans signifier pour autant une atteinte pulmonaire interstitielle.

En raison de l'accumulation hépatique du gallium-67 et de la formation de conjugués du gallium, excrétés par voie biliaire, l'intérêt de la scintigraphie pour la détection de lésions abdominales peut être diminué. Il est alors utile d'administrer un laxatif avant l'examen. Cette administration se fera avec précaution en cas de diabète insulino-dépendant.

Précautions à prendre vis-à-vis de l'environnement, voir rubrique 6.6.

Ce médicament contient 9 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

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

La biodistribution du gallium-67 peut être modifiée par un grand nombre de substances telles que les agents cytotoxiques, les immunosuppresseurs (y compris les corticoïdes), les produits de contraste, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, le métoclopramide, la réserpine, la méthyl-dopa, les contraceptifs oraux et le diéthylstilbestrol.

A titre d'exemple, les effets suivants peuvent être observés :

- Certains agents cytostatiques peuvent entraîner une augmentation de la fixation osseuse du gallium-67, accompagnée d'une diminution de la fixation du foie, les tissus mous, mais aussi par les tumeurs.
- Fixation non-spécifique et non-pathologique du gallium-67 après une administration de produits de contraste lors d'une lympho-angiographie.
- Fixation importante du gallium-67 par le thymus chez des enfants traités par chimio ou radiothérapie, cette fixation n'étant en fait que la conséquence d'une hyperplasie secondaire.
- Augmentation de la fixation du gallium-67 par le tissu mammaire après administration de médicaments augmentant la concentration plasmatique de prolactine.
- Modification de la cinétique et de la fixation tissulaire du gallium-67 après un traitement par le fer.

Par conséquent, la possibilité d'obtenir de faux positifs doit être envisagée systématiquement.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes peuvent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Grossesse

Le citrate de gallium (⁶⁷Ga) est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut retarder raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que la méthode d'exploration mettant en œuvre un radiopharmaceutique est la plus appropriée, compte-tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration en est indispensable, l'allaitement doit être arrêté.

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

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

4.8. Effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et de la classe de système d'organes (MedRA).

Le groupe de fréquence est défini d'après la convention suivante : très rare : <1/10.000 :

Classe de système d'organes (MedDRA)	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire Prurit Erythème cutané	
Troubles vasculaires	Flush généralisé	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	

Des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés à la suite de l'administration intraveineuse de citrate de gallium (⁶⁷Ga), à une fréquence estimée à 1 - 5/100 000 injections. Les symptômes sont généralement d'intensité mineure et consistent en une sensation de chaleur, un flush généralisé, un érythème cutané, un prurit et/ou une urticaire.

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers et/ou des déficiences héréditaires.

L'expérience montre que, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

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

Le citrate de gallium (⁶⁷Ga) étant administré exclusivement par un personnel qualifié dans un service médical agréé, l'éventualité d'un surdosage est donc très peu probable.

En cas d'administration d'une activité excessive, la dose délivrée au patient peut être réduite par l'administration intraveineuse d'agents chélatants appropriés (comme pour les autres métaux lourds). S'il est nécessaire d'accélérer l'excrétion du traceur radioactif, on doit augmenter l'apport hydrique et administrer des laxatifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, code ATC : VO4HX01.

Mécanisme d'action

L'accumulation du gallium dans les tissus tumoraux et les foyers inflammatoires semble due à son comportement analogue à celui du fer. La fixation du gallium à la transferrine, à la ferritine et à la lactoferrine a été démontrée *in-vivo* et, en ce qui concerne la transferrine, également *in-vitro*.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations utilisées chez l'homme pour les examens de diagnostic (< 10⁻⁷ mg/kg), aucun effet pharmacologique ayant une importance clinique n'est attendu.

A des doses élevées, le gallium présente des interactions connues avec les tissus de l'organisme. Les effets toxiques du zinc, produit de décroissance du gallium-67, ont été décrits chez l'homme pour des doses supérieures à 2 g.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Élimination

Pendant les premières 24 heures suivant l'administration du produit, 15 à 25 % de la radioactivité sont éliminés par voie rénale. Le gallium restant est éliminé lentement par le tube digestif (t_{1/2} = 25 jours). Sept jours après l'injection, environ 65 % de la quantité administrée sont encore présents dans l'organisme.

Fixation

Le gallium est principalement fixé par le squelette (25 % de la quantité administrée). Les autres organes fixant de façon appréciable sont le foie, la rate, le rein, le nasopharynx, les glandes lacrymales et salivaires et les glandes mammaires (particulièrement en période de lactation).

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité du citrate de gallium (⁶⁷Ga) par administration par voie intraveineuse varie selon l'espèce, le chien étant nettement plus sensible que le rat. Le gallium a des effets toxiques cumulatifs. Des quantités variant de 6,5 à 20 mg/kg, administrées sur une période de quelques semaines peuvent être létales. Ces quantités sont plus de 1 000 fois plus importantes que les quantités maximales de gallium-67 utilisées chez l'homme pour des examens diagnostiques (<1 µg/70 kg).

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets mutagènes ou cancérigènes potentiels du gallium. Le gallium est connu pour être tératogène après administration de fortes quantités, bien que les données disponibles soient insuffisantes pour préciser ce risque.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

Citrate de sodium dihydraté, alcool benzylique, chlorure de sodium, hydroxyde 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 6.6.

6.3. Durée de conservation

16 jours après la date de fabrication.

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette de l'emballage de protection.

Après premier prélèvement, à conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à utiliser dans les 8 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans son conditionnement d'origine.

Le stockage doit être conforme à la réglementation nationale en vigueur pour le matériel radioactif.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose de 10 mL, (type I Ph. Eur.) fermé par un bouchon en bromobutyle recouvert de fluoropolymère et scellé par une capsule d'aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Solution prête à l'emploi.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur 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 afin de satisfaire aux exigences de Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

Comme pour tout produit pharmaceutique, si à tout moment au cours de la préparation de ce produit, l'intégrité d'un flacon venait à être compromise, le produit ne devrait pas être utilisé.

L'administration de radiopharmaceutiques doit être réalisée dans des conditions de façon à minimiser le risque de contamination et d'exposition aux radiations du personnel. L'utilisation de protection plombée adéquate est requise.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations, etc.... Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations 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 CURIUM NETHERLANDS B.V.

WESTERDUINWEG 3
1755 LE PETTEN
PAYS-BAS

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

- 560 990-6 ou 34009 560 990 6 1 : 82 MBq (2,2 mL) à 370 MBq (10 mL) par flacon (verre) : boîte de 1 flacon.

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

Date de première autorisation: 09/04/1998
Date de dernier renouvellement: 09/04/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06 novembre 2020

11. DOSIMETRIE

Pour ce produit, la dose efficace (E) résultant de l'administration d'une activité de 185 MBq est de 18,5 mSv pour un patient pesant 70 kg.

Dans ce cas, la dose absorbée par les surfaces osseuses serait de l'ordre de 116,5 mGy. Chez l'enfant de 1 an, la réduction de cette activité par un facteur 10 conduirait à la même dose absorbée.

La contribution du gallium-66 contaminant à la dose de radiation délivrée est inférieure à 0,5 % au moment de la livraison du produit. Elle diminue rapidement ensuite du fait de la période courte de ce radionucléide (9 heures).

Le gallium-66 est émetteur de positons et de rayons gamma.

Le tableau ci-après (ICRP 80) montre les doses absorbées en fonction de l'activité administrée au niveau de différents organes.

DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surfaces osseuses	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Paroi du côlon descendant	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Moelle rouge	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Côlon	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Rate	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Surrénales	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Paroi du côlon ascendant	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Foie	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Reins	0,12	0,14	0,20	0,29	0,51
Ovaires	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Vésicule biliaire	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Pancréas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Vessie	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Utérus	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Cœur	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Estomac	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Poumons	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Thyroïde	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Thymus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Œsophage	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Autres organes	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Muscles	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Intestin grêle	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Cerveau	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Testicules	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Seins	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Peau	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Dose Efficace (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée.

Après avoir désinfecté le bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une aiguille stérile à usage unique.

Il est conseillé d'ouvrir l'emballage du produit et d'effectuer toutes les manipulations sous une hotte ventilée.

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 R. 1333-24 du Code de la Santé Publique.