

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TECEOS 13 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 13 mg de butédrionate tétrasodique (ou sel tétrasodique d'acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique (DPD)).

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Poudre blanche.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution au moyen d'une solution de pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), le produit est utilisé :

- en scintigraphie osseuse pour la détection de zones dont l'ostéogénèse est altérée du fait de :
  - Néoplasmes : détection et suivi des métastases osseuses.
  - Lésions non néoplasiques : pour faciliter l'évaluation de :
    - Ostéomyélite.
    - Nécrose avasculaire.
    - Maladie de Paget.
    - Fractures de fatigue, fracture longitudinale du tibia.
    - Prothèses articulaires descellées ou infectées.
    - Algodystrophie.
    - Viabilité des greffes osseuses.
- en scintigraphie cardiaque pour le diagnostic de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR) (après exclusion de l'amylose cardiaque à chaînes légères (AL) avec immunofixation sérique et urinaire et dosage des chaînes légères libres du sérum).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### Adultes

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité moyenne recommandée est de 500 MBq. Cette activité doit être adaptée (300-700 MBq) selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition des images.

##### Personnes âgées

Il n'y a pas de posologie particulière pour les patients âgés.

### Chez les insuffisants rénaux

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, la radioactivité à administrer doit être déterminées avec soin, car une exposition accrue aux radiations est possible. Voir rubrique 4.4.

### Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. Les activités à administrer chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées conformément aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM-version 05/07/2016), en utilisant la formule suivante.

A [MBq] à administrer = activité de base × coefficient multiplicateur (avec une activité de base de 35,0 MBq)

Masse corporelle	Facteur de correction	Masse corporelle	Facteur de correction	Masse corporelle	Facteur de correction
3 kg	= 1*	22 kg	= 5.29	42 kg	= 9.14
4 kg	= 1.14*	24 kg	= 5.71	44 kg	= 9.57
6 kg	= 1.71	26 kg	= 6.14	46 kg	= 10.00
8 kg	= 2.14	28 kg	= 6.43	48 kg	= 10.29
10 kg	= 2.71	30 kg	= 6.86	50 kg	= 10.71
12 kg	= 3.14	32 kg	= 7.29	52-54 kg	= 11.29
14 kg	= 3.57	34 kg	= 7.72	56-58 kg	= 12.00
16 kg	= 4.00	36 kg	= 8.00	60-62 kg	= 12.71
18 kg	= 4.43	38 kg	= 8.43	64-66 kg	= 13.43
20 kg	= 4.86	40 kg	= 8.86	68 kg	= 14.00

\*Chez le très jeune enfant (jusqu'à 1 an), une activité minimale de 40 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité satisfaisante.

Les activités obtenues sont décrites dans le tableau suivant :

Masse corporelle (kg)	Activité(MBq)	Masse corporelle (kg)	Activité (MBq)	Masse corporelle (kg)	Activité(MBq)
3	<b>40</b>	22	<b>185</b>	42	<b>320</b>
4	<b>40</b>	24	<b>200</b>	44	<b>335</b>
6	<b>60</b>	26	<b>215</b>	46	<b>350</b>
8	<b>75</b>	28	<b>225</b>	48	<b>360</b>
10	<b>95</b>	30	<b>240</b>	50	<b>375</b>
12	<b>110</b>	32	<b>255</b>	52 - 54	<b>395</b>
14	<b>125</b>	34	<b>270</b>	56 - 58	<b>420</b>
16	<b>140</b>	36	<b>280</b>	60 - 62	<b>445</b>
18	<b>155</b>	38	<b>295</b>	64 - 66	<b>470</b>
20	<b>170</b>	40	<b>310</b>	68	<b>490</b>

### Mode d'administration

Selon le protocole de reconstitution qui est suivi, ce flacon peut être utilisé en usage multidose ou en usage unidose.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

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

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

### **Acquisition des images**

Le patient doit avoir vidé sa vessie juste avant l'acquisition des images.

- L'acquisition des images doit être effectuée selon les besoins cliniques et/ou les directives internationales actuelles.

**Scintigraphie osseuse** : les images peuvent être acquises selon la procédure dite en « trois phases »

- Des images au temps vasculaire peuvent être obtenues dans les 2 minutes suivant l'injection pour détecter une vascularisation anormale dans une région du squelette.
- Les images au temps tissulaire peuvent être acquises dans un délai de 10 min après l'injection du radiotraceur.
- Des images statiques au temps osseux sont habituellement obtenues entre 2 et 5 heures après l'injection.

La tomoscintigraphie (éventuellement avec image couplée TEMP / TDM) peut être réalisée afin d'améliorer la sensibilité et de préciser l'emplacement des foyers.

**Scintigraphie cardiaque** : des images planaires du corps entier sont acquises 2 à 3 heures après l'injection et complétées par un pas centré sur le thorax. Il est conseillé de compléter l'imagerie planaire par une acquisition tomographique centrée sur le cœur, en particulier en présence d'un signal dans la région cardiaque pour :

- éliminer une superposition avec le signal osseux ;
- distinguer la fixation myocardique de l'activité sanguine résiduelle ;
- analyser la fixation segmentaire myocardique du technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) butédrionate notamment au niveau du septum interventriculaire.

### **4.3. Contre-indications**

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

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Risque de réactions d'hypersensibilité ou 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 radiations ionisantes 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**

Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin, car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

### **Population pédiatrique**

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

Chez les jeunes enfants une attention toute particulière doit être portée à l'exposition aux radiations de l'épiphyse des os en croissance.

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 juste avant la première acquisition d'images et aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de diminuer la dose délivrée à la paroi de la vessie.

Afin d'éviter l'accumulation du traceur dans la masse musculaire, tout exercice physique doit être évité immédiatement après l'injection et jusqu'à l'obtention d'image satisfaisante.

### **Après l'examen**

Tout contact étroit avec un nourrisson ou une femme enceinte doit être limité dans les premières heures suivant l'injection.

### **Mises en garde spécifiques**

En raison de cas rapportés d'inflammation péri-vasculaire avec les diphosphonates technétiés ( $^{99m}\text{Tc}$ ), il faut éviter toute administration sous-cutanée accidentelle de butédrone de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

### **Scintigraphie osseuse :**

Des examens supplémentaires peuvent être nécessaires étant donné que les atteintes métastatiques osseuses n'engendrent pas systématiquement, en particulier dans les stades précoces, des zones d'ostéogénèse altérée.

Une augmentation diffuse de la fixation des parties molles peut être observée en cas d'insuffisance rénale, de déshydratation, ou d'un intervalle de temps insuffisant entre l'injection et l'acquisition. Des fixations peuvent également être observées au niveau des muscles striés en cas, d'hématome, de nécrose, de drépanocytose, de rhabdomyolyse, d'abcès musculaire, de tumeur osseuse primitive (sarcome), de métastases de tumeur solide, de dermatomyosite, d'insuffisance rénale sévère, d'hypercalcémie, de calcinose tumorale, de myélome multiple, de myosite ossifiante, d'injections intramusculaires répétées de fer (faux positifs).

Une absence de fixation par les parties molles est observée en cas de « super bone scan » ou d'un intervalle de temps allongé entre l'injection et l'imagerie. Des artefacts d'atténuation du rayonnement (faux négatifs) peuvent être observés en cas de prothèses métalliques, de mouvements du patient, et chez les patients présentant une dilatation, une stase ou une malposition des voies urinaires. Certaines lésions osseuses (myélome, infarctus, ostéonécrose, hémangiome, métastase lytique) peuvent être purement ou majoritairement lytiques et être peu visibles sur la scintigraphie osseuse planaire lorsqu'elles sont de petite taille (< 2 cm) (faux négatifs).

### Scintigraphie cardiaque :

L'intensité de la fixation cardiaque du technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) butédrionate est gradée à l'aide d'une échelle visuelle semi-quantitative (Score de Perugini) comparativement au signal osseux (côtes) :

Grade 0 : Pas de fixation myocardique et signal normal des côtes

Grade 1 : Fixation myocardique inférieure au signal des côtes

Grade 2 : Fixation myocardique égale au signal des côtes

Grade 3 : Fixation myocardique supérieure au signal des côtes avec captation osseuse diminuée.

Après exclusion d'une gammapathie monoclonale, les patients avec les grades 2-3 sont fortement suspects d'une amylose cardiaque ATTR, les patients avec un grade 1 ont un diagnostic douteux nécessitant une évaluation complémentaire, et les patients avec une grade 0 n'ont pas d'argument pour une amylose ATTR en scintigraphie cardiaque au  $^{99m}\text{Tc}$ -butédrionate.

La scintigraphie cardiaque au  $^{99m}\text{Tc}$ -butédrionate peut être faussement négative pour certaines mutations du gène ATTR (mutation Phe64Leu).

Une hyperfixation cardiaque anormale et diffuse peut être observée en cas d'infarctus du myocarde étendu récent, de cardiomyopathie alcoolique, de cardiotoxicité induite par l'adriamycine, de péricardite, de tumeurs péricardiques et en cas d'hypercalcémie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « 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**

Une diminution de l'absorption osseuse est observée lors du traitement par diphosphonates ou denosumab par compétition, et avec le cabozantinib par interaction avec la fonction des ostéoblastes.

Une accumulation extra-osseuse accrue du traceur est observée avec :

- les médicaments contenant du fer,
- les diphosphonates,
- certains agents cytostatiques tels que la vincristine, le cyclophosphamide, la doxorubicine, le méthotrexate,
- les anti-androgènes (bicalutamide) et les oestrogènes, en cas de gynécomastie,
- certains médicaments immunosuppresseurs,
- les anti-acides contenant de l'aluminium,
- les produits de contraste pour examens aux rayons-X tels que l'acide diatrizoïque,
- certains antibiotiques tels que la gentamycine ou l'amphotéricine,
- les anti-inflammatoires stéroïdiens,
- le gluconate de calcium,
- l'héparine calcique,
- l'acide epsilon-amino-caproïque,
- les facteurs de croissance hématopoïétiques,
- la nifédipine.

Une accumulation osseuse accrue du traceur dans les tissus mous peut aussi être observée chez les patients présentant une hypercalcémie.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Femmes en âge de procréer**

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. 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**

Les techniques impliquant l'emploi de radionucléides utilisées chez une femme enceinte impliquent aussi une dose de radiation pour le fœtus. Seuls les examens impératifs doivent donc être effectués pendant la grossesse, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

L'administration de 700 MBq de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) à une patiente entraîne une dose absorbée par l'utérus de 4,3 mGy

##### **Allaitement**

Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il faut envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement, ou se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié, en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est considérée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 4 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec des nourrissons doit être évité durant cette période.

##### **Fertilité**

Les conséquences de l'administration de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sur la fertilité n'ont pas été étudiées.

#### **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**

Les types de réactions observées et les symptômes classés par systèmes d'organes sont les suivants :

**Affections du système immunitaire : hypersensibilité** (bouffées de chaleur, nausées, éruption cutanée, prurit)

Fréquence : très rare ( $<1/10000$ )

L'administration de diphosphonates peut, d'après la littérature, provoquer la survenue d'éruptions cutanées (4 à 24 heures après l'injection) et de prurit, de bouffées de chaleur (au cours de l'injection) ainsi que de nausées.

Dans le cas du TECEOS, de telles réactions ont été extrêmement rares (environ 1 pour 1 million d'administrations).

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Comme la dose efficace est de 3,4 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 700 MBq est administrée, la probabilité que ces effets indésirables surviennent est faible.

## **Population pédiatrique**

Chez l'adulte et chez l'enfant, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables sont identiquement attendus.

## **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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## **4.9. Surdosage**

En cas d'administration d'une activité excessive de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme du radionucléide par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour le squelette, code ATC : V09BA04.**

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

La sensibilité et la spécificité de la scintigraphie osseuse planaire après administration de diphosphonates marqués au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), rapportées dans la littérature, sont comprises respectivement entre 62 et 100 % et 61 et 100 %. L'utilisation complémentaire de la TEMP améliore ses performances (sensibilité de 90,5% et spécificité de 92,8%).

Une étude chez 321 patients présentant une amylose suspectée ou prouvée a comparé les résultats scintigraphiques aux standards de vérité (biopsie cardiaque, immunohistochimie ou génotypage avec aspect échocardiographique typique). Les sensibilités, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative de la scintigraphie au butédrionate de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) pour l'ATTR cardiaque étaient respectivement de 91 %, 82 %, 88 % et 87 %. Aucun faux positif n'a été rapporté chez les patients souffrant d'ATTR. Chez les 178 patients souffrant d'ATTR (prouvée par biopsie cardiaque), la valeur prédictive positive était de 100%.

Une autre étude chez 261 patients a combiné l'analyse visuelle semi-quantitative avec l'absence de chaînes légères libres ou d'une gammapathie monoclonale dans le sérum et urine. Les sensibilités, spécificité et valeur prédictive positive étaient respectivement de 99 %, 100 %, 100% pour l'ATTR.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Distribution**

Dans les 3 minutes suivant l'injection de butédrionate de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), on note une fixation dans les tissus mous et une accumulation rénale. Au fur et à mesure que le produit quitte ces zones, on constate une accumulation progressive dans le squelette en commençant par les vertèbres lombaires et la région du bassin. La clairance du sang s'effectue en trois phases : 1 - phase rapide ( $T_{1/2}=15$  min.), 2 – phase intermédiaire ( $T_{1/2}=27$  min.) et 3 - phase lente ( $T_{1/2}=100$  min.). La phase rapide correspond au transfert de la substance radioactive depuis la zone intravasculaire vers la zone extravasculaire, la phase intermédiaire correspond à la fixation par le squelette. La phase lente correspond probablement à la libération du butédrionate de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) à partir d'un complexe lié aux protéines.

La fixation du butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) aux protéines plasmatiques est plus faible que celles des autres diphosphonates.

### **Fixation aux organes**

Dans l'heure qui suit l'injection, la quantité de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) captée par le squelette est plus élevée que celle des autres diphosphonates. Après la première heure, la fixation dans le squelette reste constante pendant plusieurs heures. L'accumulation du radiopharmaceutique est élective, préférentiellement dans l'os cortical.

Le taux de rétention au niveau du corps entier a été mesuré à environ 40 % chez le sujet sain. Le niveau d'accumulation dans le squelette dépend de l'apport sanguin et du renouvellement osseux et est augmenté en cas de métastases multiples, d'hyperparathyroïdie primaire et en cas d'ostéoporose.

### **Élimination**

Le complexe de butédrionate technétié circulant non lié aux protéines plasmatiques est éliminé par le rein. Environ 1 heure après l'injection, 30 % de l'activité administrée est éliminée dans les urines. En comparaison avec les autres diphosphonates l'excrétion urinaire est plus faible. L'élimination par le foie et l'intestin est négligeable.

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été établie.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Ce produit n'étant pas destiné à être administré de façon régulière ou continue, aucune étude de cancérogénèse à long terme n'a été réalisée.

Chez le rat et le chien Beagle, l'administration réitérée de quantités égales à celles utilisées chez l'homme, ne provoque aucune lésion macroscopique ou microscopique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Oxyde d'étain (II), acide N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamique, sel monosodique.

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

Il ne faut en aucun cas utiliser pour la dilution une solution contenant un glucide (par ex. glucose, lévulose) et l'injection ne doit pas être effectuée à l'aide d'une perfusion lente qui contient de telles solutions.



### **6.3. Durée de conservation**

13 mois.

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

Après radiomarquage, conserver à une température ne dépassant pas 25°C et utiliser dans les 8 heures.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver la trousse à une température ne dépassant pas 25°C.

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de 15 ml, incolore, de type I, fermé par un bouchon en bromobutyle et un couvercle en polypropylène soudé à une capsule à sertir 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 environnement clinique agréé. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et / ou aux autorisations appropriées de l'autorité nationale 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.

Le contenu du flacon est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation de butédrionate marqué au technétium (<sup>99m</sup>Tc). Il ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage.

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

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

La procédure d'administration doit être menée d'une façon minimisant les risques de contamination et l'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 injectable de pertechnétate (<sup>99m</sup>Tc) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans une protection appropriée.

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 vomissures, les expectorations. 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**

### **CIS BIO INTERNATIONAL**

RN 306 - Saclay

BP 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex

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

- CIP 3400956098002 : 14,23 mg de poudre en flacon (verre) ; boîte de 5 flacons.

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

Date de première autorisation : 12 novembre 1997

Date de dernier renouvellement : 12 novembre 2012

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

18 juin 2025

## **11. DOSIMETRIE**

Le technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est obtenu à partir d'un générateur ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) et décroît en émettant principalement un rayonnement gamma d'une énergie de 140 keV, et selon une période radioactive de 6,02 heures, pour donner du technétium ( $^{99}\text{Tc}$ ) 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 publication 128 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) pour les diphosphonates, les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (en mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Surfaces osseuses	0,034	0,015	0,023	0,038	0,082
Cerveau	0,0017	0,0020	0,0028	0,0042	0,0059
Seins	0,00069	0,00086	0,0013	0,0021	0,0040
Vésicule biliaire	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Intestin grêle	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Côlon	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Côlon ascendant	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Côlon descendant	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Cœur	0,0012	0,0015	0,0022	0,0033	0,0059
Reins	0,0072	0,0087	0,012	0,018	0,031
Foie	0,0012	0,0016	0,0024	0,0036	0,0064
Poumons	0,0012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Muscles	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Œsophage	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Ovaires	0,0036	0,0045	0,0065	0,0086	0,012
Pancréas	0,0016	0,0020	0,0030	0,0045	0,0079
Moelle osseuse	0,0059	0,0054	0,0088	0,017	0,036
Peau	0,00099	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Spleen	0,0014	0,0018	0,0027	0,0044	0,0077
Testicules	0,0024	0,0033	0,0054	0,0075	0,010
Thymus	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Thyroïde	0,0013	0,0015	0,0022	0,0034	0,0054
Paroi vésicale	0,047	0,059	0,087	0,11	0,13
Utérus	0,0062	0,0075	0,011	0,014	0,018
Autres tissus	0,0019	0,0023	0,0034	0,005	0,0077
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0049</b>	<b>0,0057</b>	<b>0,0086</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 700 MBq de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (activité maximale recommandée), pour un adulte sain pesant 70 kg est d'environ 3,4 mSv.

Pour l'administration d'une activité de 700 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (os) est de 23,8 mGy, et la dose de radiations délivrée à l'organe critique (paroi de la vessie) est de 32,9 mGy.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Les solutions doivent être prélevées à travers le bouchon 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.

### **Mode de préparation**

#### **Procédure pour la préparation du technétium butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ).**

Teceos est une trousse pour la préparation d'une solution injectable de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), contenant un produit lyophilisé stérile, apyrogène, conservé sous vide.

Le produit doit être utilisé après reconstitution à l'aide d'une solution injectable stérile, apyrogène et saline isotonique de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium.

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

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, 2 à 10 mL de solution injectable stérile et apyrogène de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium, l'activité utilisée variant, en fonction du volume utilisé, de 300 jusqu'à un maximum de 11 000 MBq.

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

Agiter pendant 5 minutes environ.

La solution de butédrionate marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) obtenue est une solution limpide et incolore, exempte de particule visible avec un pH compris entre 6,5 et 7,5.

Avant utilisation, la limpidité de la solution, le pH et son activité et le spectre gamma doivent être vérifiés après préparation.

### **Contrôle qualité**

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée au choix selon l'une des deux méthodes suivantes :

#### **Méthodes**

Chromatographie sur couche mince ou chromatographie ascendante sur papier

*Chromatographie sur couche mince*

#### **Matériel et réactifs :**

1. Support à chromatographie : deux plaques de fibre de verre A et B recouvertes de gel de silice (ITLC-SG) préalablement chauffées à 110 °C pendant 10 min et ramenées à température ambiante avant utilisation.
  - Tracer à 2 cm de l'une des extrémités de chaque support une fine ligne dite "ligne de dépôt". Tracer à 15 cm de la "ligne de dépôt" une fine ligne dite "ligne de front de solvant".

2. Phases mobiles
  - A : Solution d'acétate de sodium 1 mol/L
  - B : Méthyléthylcétone
3. Cuves à chromatographie
  - Deux cuves en verre A et B, dont les dimensions sont en rapport avec celles du support à utiliser, munies d'un couvercle assurant une fermeture étanche.
4. Divers
 

Pinces, seringues, aiguilles, unité de comptage appropriée

### Procédure

1. Introduire dans les cuves A et B un volume suffisant de la phase mobile correspondante.
2. A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer une goutte de la solution à contrôler sur la "ligne de dépôt" de chaque plaque.
  - Procéder rapidement pour éviter toute dégradation de la solution.
3. A l'aide des pinces, introduire chaque plaque dans la cuve contenant la phase mobile correspondante, puis fermer le couvercle. Laisser le solvant migrer jusqu'à la "ligne de front de solvant".
4. A l'aide des pinces, retirer les plaques des cuves et les laisser sécher à l'air.
5. Déterminer la distribution de la radioactivité à l'aide d'un détecteur approprié.
  - Mesurer la radioactivité de chaque tache par intégration des pics.
  - Avec la phase mobile A, le Rf du  $^{99m}\text{Tc}$  hydrolysé est 0.
  - Avec la phase mobile B, le Rf du  $^{99m}\text{Tc}$  libre est 1.
6. Calculs

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 1}}{\text{Radioactivité totale de la plaque B}} \times 100$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc hydrolysé} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale de la plaque A}} \times 100$$

$$\% \text{ butédrionate-}^{99m}\text{Tc} = 100 \% - [\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} + \% (^{99m}\text{Tc}) \text{ hydrolysé}]$$

7. Le pourcentage de butédrionate  $-(^{99m}\text{Tc})$  doit être au moins égal à 95 %, le pourcentage de  $^{99m}\text{Tc}$  libre ne doit pas excéder 2,0 % et le pourcentage de  $^{99m}\text{Tc}$  hydrolysé ne doit pas excéder 2,0 %.

### *Chromatographie ascendante sur papier*

#### Matériel et réactifs :

1. Systèmes chromatographiques
  - Système chromatographique A:
    - Support A : type Whatman 31ET
    - Phase mobile A : solution de chlorure de sodium 1M
  - Système chromatographique B:
    - Support B : type Whatman 1
    - Phase mobile B : méthyl éthyl cétone

Tracer à 2 cm de l'une des extrémités de chaque support une fine ligne dite "ligne de dépôt". Tracer à 10 cm de la "ligne de dépôt" une fine ligne dite "ligne de front de solvant".

2. Cuves à chromatographie
  - Deux cuves en verre A et B, dont les dimensions sont en rapport avec celles du support à utiliser, munies d'un couvercle assurant une fermeture étanche.
3. Divers
 

Pinces, seringues, aiguilles, unité de comptage appropriée

### Procédure

1. Introduire dans les cuves A et B un volume suffisant de la phase mobile correspondante.
2. A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer sur la "ligne de dépôt" de chaque plaque une goutte de la solution à contrôler.
  - Procéder rapidement pour éviter toute dégradation de la solution.
3. A l'aide des pinces, introduire chaque plaque dans la cuve contenant la phase mobile correspondante puis fermer le couvercle. Laisser le solvant migrer jusqu'à la "ligne de front de solvant".
4. A l'aide des pinces, retirer les supports et les laisser sécher à l'air.
5. Déterminer la distribution de la radioactivité à l'aide d'un détecteur approprié.
  - Mesurer la radioactivité de chaque tache par intégration des pics.
  - Le Rf du  $^{99m}\text{Tc}$  libre est 1 avec le système B et celui du ( $^{99m}\text{Tc}$ ) hydrolysé est 0 avec le système A.
6. Calculs

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 1}}{\text{Radioactivité totale du support B}} \times 100$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc hydrolysé} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale du support A}} \times 100$$

$$\% \text{ butédronate - } ^{99m}\text{Tc} = 100 \% - [\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} + \% (^{99m}\text{Tc}) \text{ hydrolysé}]$$

7. Le pourcentage de butédronate- $^{99m}\text{Tc}$  doit être au moins égal à 95 %, le pourcentage de  $^{99m}\text{Tc}$  libre ne doit pas excéder 2,0 % et le pourcentage de  $^{99m}\text{Tc}$  hydrolysé ne doit pas excéder 2,0 %.

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.