

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 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 est équivoque, inadéquate ou indéterminée.

Localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, persistante ou récidivante, 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 :

Conformément au Guide Européen de la Médecine Nucléaire EANM 2019 (Association Européenne de Médecine Nucléaire) , les activités recommandées pour le diagnostic de la maladie ischémique coronarienne sont :

- Protocole sur deux jours : 300-600 MBq par injection si une gamma-caméra traditionnelle de type Anger est utilisée, ou 180-500 MBq si une gamma-caméra dédiée aux scintigraphies cardiaques est utilisée pour l'acquisition.
- Protocole sur un jour : 250-400MBq pour la première injection, et trois fois plus pour la seconde injection si une gamma-caméra traditionnelle de type Anger est utilisée, ou 150-300 MBq si une gamma-caméra dédiée aux scintigraphies cardiaques est utilisée pour l'acquisition..

L'activité totale injectée ne doit pas être supérieure à 1600 MBq pour le protocole sur un jour et 1200 MBq pour le protocole sur deux jours. Lors d'un protocole sur un jour, les deux injections (à l'effort et au repos) doivent être effectuées à deux heures d'intervalle au moins et peuvent commencer indifféremment par l'effort ou le repos. Lors de l'épreuve d'effort, l'exercice physique doit être poursuivi une minute après l'injection (si possible).

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une seule injection au repos peut suffire.

Pour le diagnostic de la maladie ischémique coronarienne, deux injections (à l'effort et au repos) sont nécessaires pour différencier une hypofixation myocardique transitoire d'une hypofixation myocardique persistante.

Evaluation de la fonction ventriculaire globale : 600 à 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 :

Pour la technique double phase : 400-900 MBq sont injectés en embole. L'activité usuelle est comprise entre 500 et 700 MBq.

Pour la technique de soustraction avec du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium : 75-110 MBq de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium par administration intraveineuse, suivie de 400-900 MBq (^{99m}Tc)-sestamibi par administration intraveineuse, ou 400-900 MBq (^{99m}Tc)-sestamibi par administration intraveineuse, suivie de 150 MBq de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium par administration intraveineuse.

Pour la technique de soustraction avec l'iodure (^{123}I) de sodium : 7,5-15 MBq d'iodure (^{123}I) de sodium administré par voie orale ou intraveineuse, suivis 2 heures plus tard par 400-900 MBq de (^{99m}Tc)-sestamibi administrés par voie intraveineuse.

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 technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez l'enfant et l'adolescent doit être considérée soigneusement, en fonction de la nécessité clinique et en évaluant le rapport bénéfice /risque dans ce groupe de patients.

Chez l'enfant et l'adolescent, l'activité à administrer doit être adaptée selon les recommandations du groupe Pédiatrie de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM). Cette activité peut être calculée en multipliant l'activité de base (donnée à des fins de calcul) par le facteur de correction correspondant à la masse corporelle du jeune patient fourni dans le tableau ci-dessous:

$$A[\text{MBq}] \text{ Administrée} = \text{Activité de Base} \times \text{facteur de correction}$$

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'issue de l'épreuve de stimulation).
- 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'issue de l'épreuve de stimulation.

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 radiomarké avant d'être administré au patient. Pour les instructions concernant le radiomarkage et le contrôle de la pureté radiochimique du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Concernant la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

Scintigraphie cardiaque

L'acquisition des images doit débuter environ 30 à 60 min. après l'injection pour permettre la clairance hépatobiliaire du produit. Un délai plus long peut être nécessaire pour une acquisition des images au repos et après stimulation par des vasodilatateurs en raison d'un risque d'activité (^{99m}Tc) sous-diaphragmatique accrue. Aucune modification de la concentration myocardique du traceur (redistribution) n'étant observée, les acquisitions peuvent être réalisées jusqu'à 6 heures après l'injection. Ce test peut être effectué selon le protocole sur un jour ou celui sur deux jours.

L'acquisition des images selon le mode tomographique est préférable, avec ou sans synchronisation par l'électrocardiogramme.

Mammoscintigraphie

Les premières images sont réalisées de préférence 5 à 10 minutes après l'injection, la patiente étant placée en *decubitus* ventral, avec 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 traditionnelle

Une image de profil est ensuite acquise avec la patiente repositionnée de telle sorte que le sein opposé pende librement. Ensuite une image antérieure peut être réalisée, la patiente étant en *décubitus* dorsal, les deux bras derrière la tête.

Caméra dédiée à l'imagerie du sein

Si une caméra dédiée à l'imagerie du sein est utilisée, 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 techniques 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}I) soit du pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 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 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi, le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique restant visible après la soustraction.

Lorsque l'iode (^{123}I) est utilisé, les images sont acquises simultanément, 5 minutes après l'injection de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi. Les images sont inspectées visuellement, normalisées en fonction du nombre de coups dans l'aire thyroïdienne et les images d'iodure de sodium (^{123}I) sont soustraites des images de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi.

Lorsque le pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) est utilisé, l'acquisition des images du pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium commence 20 à 30 minutes après l'injection. L'acquisition des images du ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi commence 10 à 15 minutes après l'injection. Les images de pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium sont soustraites digitalement ou manuellement des images de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi.

- Technique en deux temps :

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 avec épreuve de stimulation, 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

Si une réaction d'hypersensibilité ou une réaction anaphylactique survient, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et un traitement par voie intraveineuse doit être initié si nécessaire. Pour permettre une action rapide en cas d'urgence, les médicaments et le matériel médical nécessaires tels que tube endotrachéal et ballon de ventilation doivent être immédiatement disponibles.

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 hépatobiliaire 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

Des lésions mammaires inférieures à 1 cm de diamètre peuvent ne pas être détectées par mammoscintigraphie car la sensibilité de l'examen au technétium (^{99m}Tc)-sestamibi pour ces lésions est faible. Un examen négatif ne doit pas exclure le cancer du sein, particulièrement dans le cas de lésion de faible dimension.

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 radiopharmaceutique contient moins de 1 mmol de sodium (23mg) par flacon, il est donc considéré « 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 entraîner des résultats faux négatifs lors du diagnostic de la maladie ischémique coronarienne. 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. Pour cette raison, il convient de prendre en compte toute médication concomitante pour 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 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 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'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Tout retard de règles doit laisser supposer l'éventualité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas de radiations ionisantes (s'il en existe), peuvent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Il ne faut réaliser au cours de la grossesse que les seuls examens absolument nécessaires lorsque le bénéfice probable dépasse les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il convient d'estimer si cet examen peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement. Sinon, il convient de tenir compte de l'activité susceptible de passer dans le lait maternel pour choisir le médicament radiopharmaceutique le plus approprié.

Si l'administration du radiopharmaceutique est indispensable, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 24 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec les jeunes enfants doit être restreint 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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant présente les groupes de fréquences cités ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
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), angioedème. 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 dans la poitrine /angine de poitrine, ECG anormal.

Rare : arythmie.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausée .

Rare : douleur abdominale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

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

Fréquence indéterminée: érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : immédiatement après l'injection, un goût métallique ou amer, en partie associé à une sensation de bouche sèche et à une altération de l'odorat peut être observé.

Rare : fièvre, fatigue, étourdissements, douleur de type arthritique transitoire.

Autres affections :

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 1600 MBq (400 MBq au repos et 1200 MBq à l'effort) selon un protocole sur un jour étant d'environ 13,0 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 :

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

En cas de surdosage du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi, la dose absorbée par le patient doit être diminuée en favorisant autant que possible l'élimination du radioélément en augmentant la fréquence des mictions et défécations. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

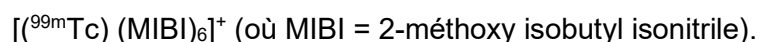
5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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 technétié technétium (^{99m}Tc) - sestamibi dont la structure est la suivante :



Biodistribution

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 effort. 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 aiguë par administration intraveineuse unique chez la souris, le rat et le chien, la dose la plus faible de produit reconstitué n'ayant entraîné aucune mort était de 7 mg/kg chez le rat femelle (exprimé en $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$). 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 Cu (MIBI)₄ BF₄ 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 micronoyau 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

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver à température ne dépassant pas 25° C.

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

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être effectué conformément 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

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 compétentes locales.

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 MARCHÉ

CIS bio international
B.P. 32
F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
France

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

2009030032

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

Date de première autorisation : 24/03/2009
Date de dernier renouvellement : 21/04/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024

11. DOSIMETRIE

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

Les données ci-dessous sont extraites de la publication n°128 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) et sont calculées sur la base d'une élimination rapide du compartiment sanguin après injection intraveineuse et d'une accumulation principalement dans le tissu musculaire (dont le cœur), le foie, les reins et une faible quantité dans les glandes salivaires et la thyroïde. Lorsque le technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi est injecté au cours d'une épreuve d'effort, la fixation sur le cœur et les muscles squelettiques augmente considérablement tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est considérablement diminuée. La substance est excrétée via le foie et les reins à 75% et 25 % respectivement.

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
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
Vésicule biliaire	0.039	0.045	0.058	0.10	0.32
Tube digestif					
Paroi de l'estomac	0.0065	0.0090	0.015	0.021	0.035
Paroi de l'intestin grêle	0.015	0.018	0.029	0.045	0.080
Paroi du côlon	0.024	0.031	0.050	0.079	0.15
(Paroi du côlon ascendant)	0.027	0.035	0.057	0.089	0.17)
(Paroi du côlon descendant)	0.019	0.025	0.041	0.065	0.12)
Paroi du 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
Paroi de la vessie	0.011	0.014	0.019	0.023	0.041
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
Surfaces osseuses	0.0078	0.0097	0.014	0.020	0.036
Cerveau	0.0044	0.0060	0.0093	0.014	0.023
Seins	0.0034	0.0047	0.0062	0.0097	0.018
Vésicule biliaire	0.033	0.038	0.049	0.086	0.26
Tube digestif					
Paroi de l'estomac	0.0059	0.0081	0.013	0.019	0.032
Paroi de l'intestin grêle	0.012	0.015	0.024	0.037	0.066
Paroi du côlon	0.019	0.025	0.041	0.064	0.12
(Paroi du côlon ascendant					
(Paroi du côlon descendant	0.022	0.028	0.046	0.072	0.13)
Paroi du cœur	0.016	0.021	0.034	0.053	0.099)
Reins	0.0072	0.0094	0.010	0.021	0.035
Foie	0.026	0.032	0.044	0.063	0.11
Poumons	0.0092	0.012	0.018	0.025	0.044
Muscles	0.0044	0.0060	0.0087	0.013	0.023
Œsophage	0.0032	0.0041	0.0060	0.0090	0.017
Ovaires	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Pancréas	0.0081	0.011	0.015	0.023	0.040
Moelle osseuse	0.0069	0.0091	0.014	0.021	0.035
Glandes salivaires	0.0050	0.0064	0.0095	0.013	0.023
Peau	0.0092	0.011	0.0015	0.0020	0.0029
Rate	0.0029	0.0037	0.0058	0.0090	0.017
Testicules	0.0058	0.0076	0.012	0.017	0.030
Thymus	0.0037	0.0048	0.0071	0.011	0.020
Thyroïde	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Paroi de la vessie	0.0044	0.0064	0.0099	0.019	0.035
Utérus	0.0098	0.013	0.017	0.021	0.038
	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 1600 MBq de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 13,0 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 400 MBq au repos et de 1200 MBq après épreuve de stimulation.

Lors de l'administration d'une activité de 1600MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le myocarde, est de 11,2 mGy et les doses d'irradiation au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 55,2 ; 45,6 et 37,2 mGy.

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1200 MBq (600 MBq au repos et 600 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 10,1 mSv.

Pour cette activité administrée de 1200 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le coeur, est de 8,1 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 43,2 ; 37,2 et 29,4 mGy.

Mammoscintigraphie

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 1000 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 900 MBq de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 8,1 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 900 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 4,8 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 35,1 ; 32,4 et 24,3 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION 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, la qualité du marquage doit être vérifiée 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.
7. Examiner le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant de l'administrer.
8. Retirer aseptiquement le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi en utilisant une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser la préparation dans les 10 heures.
9. Avant d'administrer le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi au patient, la qualité du marquage doit être vérifiée 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 :

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

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.