

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CITRATE DE GALLIUM (<sup>67</sup>Ga) CIS bio international 74 MBq/mL solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de gallium (<sup>67</sup>Ga) : 74 MBq/mL à la date de calibration.

Ne contient pas de conservateur antimicrobien.

Le gallium (<sup>67</sup>Ga) a une période physique de 3,3 jours (78,3 heures). Il décroît en zinc stable (<sup>67</sup>Zn) par capture électronique en émettant des rayonnements gamma de 91-93 keV (42%), 185 keV (21 %) et 300 keV (16,8 %).

L'activité liée au gallium (<sup>66</sup>Ga) n'excède pas 0,2 % de l'activité totale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire et limpide de pH compris entre 5 et 8.

### 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 fludésoxyglucose (<sup>18</sup>F) (TEP – FDG) n'est pas accessible.

##### 4.1.1 Imagerie non spécifique et/ou localisation des tumeurs

La scintigraphie au citrate de gallium (<sup>67</sup>Ga) peut être 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 de lymphomes malins tels que les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Elle peut être utilisée pour évaluer la réponse à la chimiothérapie.

##### 4.1.2 Localisation de lésions inflammatoires

La scintigraphie au citrate de gallium (<sup>67</sup>Ga) peut être utilisée pour le diagnostic de certaines pathologies inflammatoires, notamment celles affectant le tissu pulmonaire telles que la sarcoïdose. Lors de la sarcoïdose et des pneumopathies interstitielles, l'intensité de la fixation dépend de la gravité de la maladie.

La scintigraphie au citrate de gallium (<sup>67</sup>Ga) peut contribuer à mettre en évidence et/ou préciser la localisation de lésions inflammatoires extra-pulmonaires telles que 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

Chez l'adulte et le sujet âgé, l'activité recommandée est comprise entre 75 et 180 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 ( $^{67}\text{Ga}$ ) peut être utilisée en cas de pathologie maligne démontrée, en adaptant l'activité à la masse corporelle. La posologie recommandée est de 1,8 MBq/kg.

### **Mode d'administration**

La solution de citrate de gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) doit être injectée par voie intraveineuse. Les images peuvent être acquises entre la 24<sup>ème</sup> et la 92<sup>ème</sup> heure après l'injection, bien qu'il soit préférable de les effectuer au cours du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> jour, pour la recherche de tumeurs. Pour la recherche de lésions inflammatoires, une scintigraphie précoce est effectuée dès la 4<sup>ème</sup> heure suivant l'injection.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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

- Grossesse
- Allaitement
- Enfant ou adolescent de moins de 18 ans, excepté en cas de cancer diagnostiqué
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Ce produit est un médicament radiopharmaceutique.

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.

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.

Les images obtenues lors d'une scintigraphie pulmonaire réalisée 24 à 48 heures après l'injection doivent être interprétées avec attention car des fixations pulmonaires non spécifiques du gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) peuvent être observées sans signifier pour autant une atteinte pulmonaire interstitielle.

En raison de l'accumulation hépatique du gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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.

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

La biodistribution du gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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 méthylidopa, 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 ( $^{67}\text{Ga}$ ), accompagnée d'une diminution de la fixation par le foie, les tissus mous, ainsi que par les tumeurs.
- Fixation non-spécifique et non-pathologique du gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) après une administration de produits de contraste lors d'une lympho-angiographie.
- Fixation importante du gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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 ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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 ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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**

##### **Femme 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.

##### **Grossesse**

Le citrate de gallium-67 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 (MedDRA).

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
<u>Affections du système immunitaire</u> :	Réactions anaphylactiques	Très rare
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> :	Urticaire Prurit Erythème cutané	
<u>Troubles vasculaires</u>	Flush généralisé	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> :	Sensation de chaleur	

Des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés à la suite de l'administration intraveineuse de citrate de gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ), 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 un 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.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

Le citrate de gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) 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 de citrate de gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ), la dose délivrée au patient peut être réduite par l'administration intraveineuse d'agents chélatants appropriés (comme pour les 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, détection de l'inflammation/ infection, code ATC : V09HX01.**

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*.

Aux concentrations utilisées chez l'homme pour les examens de diagnostic (correspondant à une quantité inférieure à 10<sup>-7</sup>mg de gallium/kg de masse corporelle), aucune incidence pharmacologique cliniquement significative n'est attendue.

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

Au cours des 24 premières heures suivant l'injection, 15 à 25 % de la radioactivité administrée sont excrétés 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. Le squelette constitue le site principal de fixation du gallium (25 % de la quantité administrée). Les autres organes au niveau desquels la fixation est appréciable sont : le foie, la rate, les reins, les glandes lacrymales et salivaires, le naso-pharynx et les glandes mammaires (notamment en période de lactation).

### 5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité du citrate de gallium après administration intraveineuse unique varie selon l'espèce, le chien étant nettement plus sensible que le rat. Le gallium présente des effets toxiques cumulatifs. Des quantités cumulatives de 6,5 à 20 mg/kg administrées sur plusieurs semaines peuvent se révéler létales. Ces quantités correspondent à près de 1000 fois la dose maximale de gallium (<sup>67</sup>Ga) administrée chez l'homme dans les examens diagnostiques, qui est inférieure à 1 µg/70 kg.

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets mutagènes ou cancérogènes potentiels du gallium.

Le gallium est connu pour être tératogène après administration de fortes quantités, bien que les données disponibles soient insuffisantes pour permettre une estimation du risque.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté

Chlorure 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**

14 jours après la date de fabrication.

Après le premier prélèvement, conserver entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) et 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.

Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement, voir rubrique 6.3.

Le stockage 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 étiré, incolore, de type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en chlorobutyle Téflonisé et par une capsule en aluminium.

Présentation : un flacon multidose contenant de 37 à 1110 MBq à la date de calibration, correspondant à un volume de 0,5 à 15 mL.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Respecter les précautions usuelles concernant la stérilité et la radioprotection.

Avant l'utilisation, le conditionnement, le pH, la concentration radioactive et le spectre gamma doivent être vérifiés.

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

Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles à usage unique.

En cas de nécessité, la solution injectable de citrate de gallium (<sup>67</sup>Ga) peut être diluée au 1/10 dans du sérum physiologique injectable.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **CIS bio international**

RN 306- Saclay

B.P.32

91192 Gif sur Yvette Cedex

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

- CIP : 554 602-8 ou 34 009 554 60282 : 37 à 1110 MBq à la date de calibration en flacon verre

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2011

Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2016

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27/10/2017

## 11. DOSIMETRIE

Chez un individu de 70 kg, l'administration de 180 MBq entraîne généralement une dose efficace de 18 mSv. Les doses absorbées au niveau des surfaces osseuses sont de l'ordre de 113 mGy et, chez l'enfant de 1 an, des valeurs similaires de la dose absorbée s'observent à l'administration d'activités dix fois plus faibles.

Le pourcentage d'activité lié à la présence d'une impureté, le gallium (<sup>66</sup>Ga), est inférieur à 0,5 % à la date de livraison du produit ; cette activité décroît rapidement du fait de la courte demi-vie de cet isotope (9 heures). Le gallium (<sup>66</sup>Ga) émet des positrons et des rayonnements gamma.

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

Organe	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	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
Colon	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
Oesophage	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**

Sans objet.

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.