

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sulfure de rhénium (¹⁸⁶Re) CIS bio international 148-370 MBq/mL, suspension injectable pour voie intra-articulaire

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfure de rhénium (¹⁸⁶Re) colloïdal : 148 à 370 MBq/mL (à la date de calibration)

Le rhénium-186 est un émetteur bêta moins (énergies maximales : 939,4 keV, probabilité d'émission 21,5 %, et 1076,6 keV, probabilité d'émission 71,6 %) et gamma de faible intensité (énergie : 137,15 keV, probabilité d'émission 9,4 %). Sa période est de 3,7 jours. Le rhénium-186 se désintègre par émission bêta (92 %) en osmium-186 stable et par capture électronique (8 %) en tungstène-186 stable.

Le Sulfure de rhénium (¹⁸⁶Re) CIS bio international se présente sous forme d'une suspension colloïdale dans laquelle au moins 95 % des particules ont une taille supérieure à 50 nm.

Excipient à effet notoire : sodium (12,7 mg/mL)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable pour voie intra-articulaire.

Suspension colloïdale, de pH compris entre 3,5 et 5,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans le traitement des arthrites inflammatoires telles que polyarthrite rhumatoïde et l'arthropathie hémophilique, lors des poussées inflammatoires au niveau des articulations de l'épaule, du coude, du poignet, de la cheville et de la hanche.

Chez les enfants de moins de 18 ans, la radiosynoviorthèse est réservée au traitement de l'hémarthrose hémophilique et doit être indiquée en dernière intention.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et la population pédiatrique l'activité administrée doit être adaptée au type d'articulation à traiter :

70 MBq pour l'épaule, le coude, le poignet et la cheville,

110 MBq pour la hanche.

Plusieurs synoviorthèses peuvent être réalisées simultanément ou successivement.

En cas de rechute, un délai de 6 mois doit être respecté avant toute nouvelle injection dans une même articulation.

Deux administrations soldées par un échec ne doivent pas être suivies par une synoviorthèse supplémentaire.

Mode d'administration

L'injection doit être réalisée par voie strictement intra-articulaire sous contrôle radiologique.

La procédure recommandée est la suivante :

- Anesthésie locale de l'articulation par exemple avec la xylocaine à 1 % ou 2 %.
- Evacuation de tout épanchement articulaire.
- Injection intra-articulaire de la suspension colloïdale de rhénium-186.
- Injection par la même voie d'un corticoïde (par exemple, acétate d'hydrocortisone ou acétate de prednisolone).
- Avant le retrait de l'aiguille, rinçage de celle-ci avec, soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 g /L, soit une solution de corticoïde en évitant le reflux pour prévenir une radionécrose cutanée.

Cette administration doit être suivie d'une immobilisation de l'articulation par attelles (membres supérieurs) ou de l'alitement du patient pendant 3 jours (membres inférieurs), afin de limiter la diffusion extra-articulaire du produit radiopharmaceutique.

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

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse ou allaitement
- En cas d'arthrite septique
- En cas de rupture de kyste synovial.
- En cas d'injection intra-articulaire simultanée au niveau de la hanche d'un dérivé cortisonique à effet retard sous forme microcristalline, tel que l'hexacétonide de triamcinolone. Cette injection simultanée peut entraîner la survenue d'une réaction inflammatoire avec nécrose de la tête fémorale par défaut de vascularisation.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou de réactions 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.

Bénéfice individuel / justification des risques

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'effet thérapeutique requis.

Population pédiatrique

Pour plus d'informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2

La radiosynoviorthèse est indiquée chez l'enfant de moins de 18 ans après une évaluation rigoureuse du bénéfice /risque. Elle doit être réservée aux jeunes patients lorsqu'elle représente la seule possibilité d'enrayer l'évolution de l'arthropathie hémophilique.

Mises en garde spécifiques

Le Sulfure de rhénium (^{186}Re) CIS bio international contient 12,7 mg/mL de sodium.

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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.

Si la synoviorthèse s'avère indispensable pour une femme en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place avant l'administration du produit radiopharmaceutique et poursuivie pendant plusieurs mois après le traitement.

Grossesse

L'administration du Sulfure de rhénium (^{186}Re) CIS bio international est contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de l'exposition du fœtus aux radiations (voir la rubrique 4.3).

Allaitement

L'utilisation du Sulfure de rhénium (^{186}Re) CIS bio international est contre-indiquée durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il convient d'estimer si ce traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement.

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

Le tableau suivant englobe les types de réactions observées et les symptômes classés par systèmes d'organes. Les fréquences ci-dessous sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Symptôme	Fréquence
Infections et infestations	Arthrite infectieuse	Indéterminée
Affectations du système immunitaire	Œdème	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Indéterminée
	Vomissement	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble pigmentaire	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Ostéonécrose	Indéterminée
	Epanchement articulaire	Indéterminée
	Tuméfaction articulaire	Indéterminée
	Arthralgie	Indéterminée
Affections congénitales, familiales et génétiques	Anomalie cytogénétique	Peu fréquent

Les effets indésirables les plus souvent observés à la suite de synoviorthèses par le rhénium-186 sont :

- Une pigmentation cutanée du poignet au point d'injection avec parfois infiltration et sclérose des muscles extenseurs dans 1 % des cas.
- Des œdèmes de l'avant-bras après synoviorthèse du poignet dans 1,4 % des cas.
- Une douleur locale transitoire ou un gonflement articulaire (poussée inflammatoire) ont été rapportés après ponction articulaire et peuvent aussi se produire après radiosynoviorthèse avec le sulfure de rhénium (^{186}Re).
- Des infections articulaires secondaires à une synoviorthèse
- Des nausées et vomissements
- Des cas d'ostéonécrose
- Après synoviorthèse par le sulfure de rhénium-186, des aberrations chromosomiques sont observées dans les lymphocytes, dans des proportions inférieures à celles constatées chez les patients hyperthyroïdiens traités par l'iode-131. Pour des activités de 60 à 200 MBq, le pourcentage de chromosomes en anneaux dicentriques est de l'ordre de 0,11 %.

L'exposition aux radiations ionisantes peut induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Dans un cadre thérapeutique, l'exposition aux radiations ionisantes peut augmenter l'incidence des cancers et mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques encourus par l'exposition aux radiations ionisantes, sont moindres que la maladie en elle-même.

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.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, la dose absorbée ne peut être réduite car l'élimination physiologique du produit radiopharmaceutique est très limitée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres anti-inflammatoires radiopharmaceutiques, code ATC : V10AX05.

Mécanisme d'action

L'activité thérapeutique sur la membrane synoviale est liée aux particules bêta moins dont le parcours maximal est de 3 mm.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le rhénium-186 est utilisé sous forme de suspension colloïdale biodégradable contenant moins de 1 % de complexe soluble. La forme colloïdale de la préparation favorise la phagocytose du rhénium-186, permettant ainsi sa concentration dans la membrane synoviale et entraînant progressivement une fibrose de celle-ci.

La forme colloïdale réduit également le risque de migration extra-articulaire. Ce risque de migration peut encore être réduit par l'administration intra-articulaire simultanée de corticoïdes et par l'immobilisation pendant 3 jours de l'articulation traitée.

Les seuls organes visibles à la scintigraphie du corps entier après administration intra-articulaire de rhénium-186 sont le foie et les ganglions de drainage pour lesquels les rapports à la radioactivité présente dans le corps entier sont respectivement de $1,1 \pm 0,9 \%$ et $4,4 \pm 5,1 \%$ à 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques ont démontré qu'une injection intraveineuse unique de sulfure de rhénium à une dose de 2,16 mg/kg de sulfure de rhénium n'a induit aucune mortalité chez la souris.

Ce médicament n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

Les études de mutagénicité et les études de cancérogénicité à long terme n'ont pas été effectuées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide ascorbique

Gélatine

Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (ajustement du pH)

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 4.2.

6.3. Durée de conservation

10 jours après la date de fabrication.

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

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

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 la 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, incolore, de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon multidose de 0,20 à 10 mL (37 à 3700 MBq à la date de calibration).

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. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et / ou licences appropriées de l'organisation officielle 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.

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

Les procédures d'administration doivent être menées d'une façon minimisant le risque de contamination du produit et l'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Avant utilisation, le conditionnement, le pH et l'activité doivent être vérifiés.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée et ne doit jamais être ouvert.

Produit prêt à l'emploi.

Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue équipée d'un blindage de protection approprié et d'une aiguille stérile à usage unique.

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, etc... Par conséquent il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

CIS BIO INTERNATIONAL

RN 306 - SACLAY

BP 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

- CIP 34009 554 597 4 3: 0,2 à 10 mL en flacon (verre).

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2001

Date de dernier renouvellement : 23 juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29/09/2017

11. DOSIMETRIE

L'exposition aux rayonnements peut être estimée à l'aide des tables de dosimétrie ci-dessous. Les valeurs estimées d'exposition aux rayonnements ont été déterminées chez des êtres humains ou basées sur le calcul modélisé (MIRD/ICPR60/simulation Monte Carlo).

Les données énumérées dans les tableaux ci-dessous sont calculées selon les hypothèses suivantes :

Il est supposé que la migration du colloïde radiopharmaceutique hors de l'articulation se fait par voie lymphatique : le colloïde est d'abord transporté vers les ganglions lymphatiques régionaux, puis vers des ganglions lymphatiques plus lointains et enfin dans la circulation. Il est ensuite rapidement repris par le système réticuloendothélial.

Les résultats marqués d'un astérisque (*) ont été déterminés en utilisant MIRDOSE 3.1 en fonction de l'absorption de la dose de rayonnement par des organes estimée sur le cas le plus défavorable, c'est à dire en utilisant le temps de séjour [(fraction dans l'organe x demi-vie/ $\ln 2$) x fraction de fuite] pour les colloïdes de petite taille (particules <100 nm). La valeur médiane de 10 % de migration en dehors de l'articulation est utilisée pour estimer l'exposition aux radiations dues à l'activité de migration en dehors de l'articulation.

Pour les gonades, la dose de rayonnement absorbée a été déterminée en utilisant MIRDOSE 3.1 et en additionnant les valeurs mesurées de rayonnement de freinage (Bremsstrahlung) à partir de la hanche traitée et des ganglions lymphatiques régionaux.

Tableau 1 : Dose de rayonnement absorbée par les organes (mGy / MBq injecté pour 1 % de migration extra-articulaire) et dose efficace (mSv / MBq injecté / % de migration extra-articulaire) après injection dans l'articulation de la hanche.

Organe cible	Doses absorbées liées à la fixation par le système réticulo-endothélial (SRE)		Doses absorbées en mGy pour 110 MBq dues à la fixation par le SRE et à l'irradiation des gonades par la radioactivité présente dans la hanche supposée à 10 cm
	mGy/MBq avec 1 % de migration	mGy pour injection de 110MBq avec 10% migration	
Rate*	0,137	150,7	150,7
Foie*	0,0925	101,7	101,7
Moelle osseuse*	0,0159	17,49	17,49
Surfaces osseuses*	0,00986	10,85	10,85
Utérus*	0,000208	0,23	0,23
Ovaires	0,000219	0,24	0,24+2,5 = 2,7
Testicules	0,000176	0,19	0,19+2,5 = 2,7
Reins*	0,000413	0,45	0,45
Autres tissus	<0,001	<1,1	<1,1
Corps entier	0,00348	3,83	3,83
	mSv/MBq pour 1 % de migration	mSv	mSv
Dose Efficace	0,0102	11,2	11,2 + (0,2 x 2,5) = 11,7

Les ganglions lymphatiques ne participent pas au calcul de la dose efficace.

Doses de radiations liées à la fixation par les ganglions lymphatiques, après RSO de la hanche par sulfure de rhénium (¹⁸⁶Re).

Nombre de ganglions impliqués	Dose absorbée	
	par MBq injecté et pour 1 % de fixation ganglionnaire (mGy)	Injection de 110 MBq et 3% de fixation ganglionnaire (Gy)
1	234	77
2	117	39
4	59	19
8	29	10

La dose efficace résultant de l'administration intra-articulaire d'une activité de 110 MBq dans une hanche et d'une migration extra-articulaire de 10 % est d'environ 11,7 mSv pour un sujet de 70 kg.

Pour une activité injectée de 110 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques sont : ganglion lymphatique isolé avec taux de fixation de 3% : 77 Gy, masse ganglionnaire contenant 8 ganglions et taux de fixation de 3% : 10 Gy ; testicules : 2,7 mGy; ovaires: 2,7 mGy; foie: 102 mGy ; rate : 151 mGy ; reins : 0,45 mGy.

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.