

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TECHNESCAN SESTAMIBI 1 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (I)

Le radioélément n'est pas fourni avec la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Granulés ou poudre de couleur blanche à blanc cassé.

À reconstituer à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc).

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 préparation à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), la solution de (^{99m}Tc) sestamibi obtenue est indiquée pour :

- La détection et localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde) par scintigraphie de perfusion du myocarde.
- L'évaluation globale de la fonction ventriculaire par technique de premier passage pour la détermination de la fraction d'éjection et/ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) avec synchronisation à l'ECG pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques.
- La détection du cancer du sein par scintigraphie mammaire lorsque la mammographie n'est pas concluante, n'est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif.
- La localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs chez les patients atteints d'une forme récidivante ou persistante d'hyperparathyroïdie primaire et secondaire et chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire devant bénéficier d'une première chirurgie des parathyroïdes

4.2. Posologie et mode d'administration

PosologieAdultes et personnes âgées

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction. Toute injection d'une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (NRD, 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 :

Pour le diagnostic des défauts de perfusion coronarienne et des infarctus du myocarde :

400 – 900 MBq

Conformément aux recommandations européennes, les activités recommandées pour le diagnostic de l'ischémie myocardique sont de :

- Protocole d'examen sur deux jours : 600 – 900 MBq/injection ;
- Protocole d'examen sur un jour : 400 – 500 MBq, lors de la première injection, et le triple lors de la seconde injection (1 200 – 1 500 MBq).

Au total, l'activité administrée ne doit pas dépasser 2 000 MBq dans le cas d'un protocole d'examen sur un jour et 1 800 MBq si le protocole prévoit l'examen sur deux jours. Si l'examen a lieu sur un jour, les deux injections (à l'issue de l'épreuve de stimulation et au repos) doivent être pratiquées à **deux heures** d'intervalle au minimum mais l'ordre est indifférent. Après l'injection lors de l'épreuve de stimulation, le patient est encouragé à poursuivre l'activité physique pendant encore une minute (si possible).

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une injection au repos est habituellement suffisante.

Pour le diagnostic de l'ischémie myocardique, deux injections (à l'issue de l'épreuve de stimulation et au repos) sont nécessaires afin de pouvoir différencier les hypofixations myocardiques transitoires des hypofixations persistantes.

Pour l'évaluation globale de la fonction ventriculaire :

600 – 800 MBq injectés en embole.

Pour la scintigraphie mammaire :

700 – 1000 MBq injectés en intraveineux, généralement dans le bras opposé à la lésion.

Pour la localisation de foyers de tissu parathyroïdien hyperactifs :

200 – 700 MBq injectés en embole. L'activité usuelle est comprise entre 500 et 700 MBq.

Insuffisance rénale

Le niveau d'activité administré doit être adapté car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. Voir rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique

De façon générale, la détermination de l'activité doit être adaptée 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 ce médicament chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée, avec prudence, à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques dans cette population. Les activités administrées chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées d'après les recommandations de la table d'activité pédiatrique de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) ; l'activité administrée chez l'enfant et l'adolescent peut être calculée en multipliant l'activité basale (fournie à des fins de calcul) par le coefficient correspondant à la masse corporelle, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

$$A \text{ [MBq] administrée} = \text{activité basale} \times \text{coefficient multiplicateur}$$

Pour la détection tumorale l'activité basale est de 63 MBq.

Lors du protocole d'examen cardiaque :

- Sur deux jours, les activités basales minimales et maximales sont respectivement de 42 et 63 MBq, (au repos et à l'issue de l'épreuve de stimulation).
- Sur un jour, l'activité basale est de 28 MBq au repos et de 84 MBq à l'issue de l'épreuve de stimulation.

Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur
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

L'activité minimale à injecter quel que soit l'examen d'imagerie est de 80 MBq.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'injection extravasculaire de ce médicament radioactif est à éviter absolument en raison du risque potentiel de lésion tissulaire.

Présentation multidoses.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

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

Concernant la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

04376-001-1-10(7)



Acquisition des imagesPour la scintigraphie cardiaque

L'acquisition est débutée 30 à 60 min environ après l'injection afin de permettre la clairance hépatobiliaire du produit. Un délai plus important peut être nécessaire lors de l'examen au repos ou lors de l'examen après stimulation pratiquée par administration des vasodilatateurs, en raison du risque d'activité sous-diaphragmatique élevée du Sestamibi marqué au technétium (^{99m}Tc). L'acquisition des images peut être réalisée jusqu'à 6 heures après l'injection car aucune variation significative ou redistribution de la concentration du traceur dans le myocarde n'a été démontrée. Le protocole d'examen peut être prévu sur un ou deux jours.

L'acquisition des images doit se faire de préférence selon le mode tomographique (tomographie par émission monophotonique, TEMP), avec ou sans synchronisation à l'ECG.

Pour la scintigraphie mammaire

Pour être optimale, l'acquisition des images mammaires est débutée 5 à 10 minutes après l'injection, la patiente étant placée en décubitus ventral, le sein examiné pendant librement.

Le produit est administré dans une veine du bras opposé au sein présentant l'anomalie suspectée. Si l'atteinte est bilatérale, l'injection sera administrée idéalement dans une veine dorsale du pied.

Gamma-caméra classique :

La patiente est ensuite repositionnée de façon à laisser pendre le sein opposé et une acquisition des images de profil est pratiquée pour ce sein. Ensuite, une image antérieure est réalisée, la patiente étant en décubitus dorsal, les deux bras derrière la tête.

Détecteur dédié à l'imagerie des seins :

Si un détecteur dédié à l'imagerie des seins est utilisé, un protocole pertinent spécifique à l'appareil doit être suivi afin d'obtenir les meilleures performances d'imagerie possibles.

Pour l'imagerie des glandes parathyroïdes

La marche à suivre pour l'acquisition des images en cas d'hyperparathyroïdisme varie selon le protocole choisi. Les méthodes d'examen les plus utilisées sont la technique par soustraction et la technique en deux temps, qui peuvent être réalisées conjointement.

Pour la technique par soustraction, il est possible d'utiliser soit de l'iodure de sodium (^{123}I) soit du pertechnétate de sodium (^{99m}Tc) pour l'imagerie de la glande thyroïde 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 (^{99m}Tc) sestamibi, et le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique reste visible après la soustraction. Lorsque de l'iodure de sodium (^{123}I) est utilisé, une activité de 10 à 20 MBq est administrée par voie orale. Les images du cou et du thorax peuvent être obtenues quatre heures après l'administration. Après l'acquisition des images avec l'iodure de sodium (^{123}I), 200 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés et les images sont acquises 10 minutes après l'injection selon la technique de double acquisition avec 2 pics d'énergie gamma (140 keV pour le technétium (^{99m}Tc) et 159 keV pour l'iodure (^{123}I)). Lorsque du pertechnétate de sodium (^{99m}Tc) est utilisé, une activité de 40 à 150 MBq est injectée et les images du cou et du thorax sont acquises 30 minutes plus tard. Par la suite, 200 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés et une seconde acquisition des images est effectuée 10 minutes plus tard.

Si la technique en deux temps est employée, 400 à 700 MBq de technétium (^{99m}Tc) sestamibi sont injectés 10 minutes avant de procéder à la première acquisition des images du cou et du médiastin. L'acquisition des images du cou et du médiastin est renouvelée après une période d'élimination de 1 à 2 heures.

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**Potentiel de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques**

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit se justifier sur la base des bénéfices attendus. 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

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et invité à uriner aussi fréquemment que possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations.

Imagerie cardiaque

Le patient doit, si possible, être à jeun depuis au moins quatre heures lors de l'examen. Il est recommandé que le patient absorbe une légère collation composée d'aliments lipidiques ou boive un ou deux verre(s) de lait après chaque injection et avant l'acquisition des images. Cette précaution augmente la clairance hépatobiliaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, réduisant ainsi l'activité hépatique lors de l'acquisition des images.

Interprétation des images obtenues avec le technétium (^{99m}Tc) sestamibi

Interprétation de la scintigraphie mammaire :

Les lésions mammaires d'un diamètre inférieur à 1 cm peuvent ne pas être systématiquement détectées par la scintigraphie mammaire car la sensibilité du technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour la détection de ces lésions est faible. L'obtention d'un résultat négatif à l'examen n'exclut pas la présence d'un cancer du sein, en particulier dans le cas d'une lésion d'une aussi petite taille.

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 médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est pratiquement "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 engendrer des résultats faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. 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. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie. Les recommandations des directives applicables concernant les épreuves de stimulation ergométrique ou pharmacologique doivent être observées.

04376-001-2-10(4)



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'iode, 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, voir le RCP de l'iodure de sodium (¹²³I) ou du pertechnétate de sodium (^{99m}Tc).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte

4.6. Fertilité, grossesse et allaitementFemmes en âge de procréer

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Tout retard de règles doit laisser supposer la possibilité d'une grossesse, jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur la présence éventuelle d'une grossesse (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas de rayons ionisants (s'il en existe) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides pratiqués chez une femme enceinte exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne doivent être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez une femme qui allaite, il convient d'envisager la possibilité de retarder l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de déterminer l'agent radiopharmaceutique le plus approprié, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est jugée nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé.

Les contacts rapprochés avec les nourrissons doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection.

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

Le Technescan Sestamibi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant décrit les groupes de fréquence utilisés dans cette rubrique :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 à < 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 : sévères réactions d'hypersensibilité de type dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie et vomissements (généralement dans les deux heures suivant l'administration), œdème de Quincke. 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 : crises convulsives (peu après l'administration), syncope.

Affections cardiaques :

Peu fréquent : douleur thoracique/angine de poitrine, anomalies de l'ECG.

Rare : arythmie.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées.

Rare : douleur abdominale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

Rare : réactions locales au site d'injection, hypoesthésie et paresthésie, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : immédiatement après l'injection, un goût métallique ou amer, associé dans certains cas à une sécheresse buccale et une altération de la perception olfactive, peut être ressenti.

Rare : fièvre, fatigue, étourdissements, douleur pseudo-arthritique transitoire, dyspepsie.

Autres troubles :

L'exposition aux rayons ionisants a été associée à l'induction de cancers et à l'apparition potentielle d'anomalies congénitales. La dose efficace étant de 16,4 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 2 000 MBq (500 MBq au repos et 1 500 MBq après épreuve de stimulation) est administrée dans le cadre d'un protocole sur 1 jour, la fréquence de survenue de ces réactions indésirables est jugée 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, la dose délivrée aux tissus doit être réduite en accélérant l'élimination du radionucléide par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace reçue par le patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

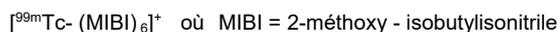
Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, marqué au technétium (^{99m}Tc), code ATC : V09GA01.

Effets pharmacodynamiques

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 à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), le complexe suivant se forme (technétium (^{99m}Tc) sestamibi) :

Biodistribution

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi injecté par voie IV stricte se distribue rapidement dans les tissus : 5 minutes après l'injection, environ 8 % seulement de l'activité injectée est encore présent dans le compartiment sanguin. La distribution physiologique du technétium (^{99m}Tc) sestamibi inclue le myocarde, les glandes salivaires, la thyroïde, le foie, la vésicule biliaire, le gros intestin, l'intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes et les muscles squelettiques, et occasionnellement dans les plaques aréolaires. Une très 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 capillaires et de la membrane cellulaire. Au sein de la cellule, il est capté et retenu dans les mitochondries et la rétention reflète la viabilité des cellules myocardiques.



La fixation myocardique, qui dépend du débit coronaire, est de 1,5 % de l'activité injectée à l'issue d'une épreuve de stimulation et de 1,2 % de celle injectée au repos. Cependant, les cellules endommagées de façon irréversible ne fixent plus le technétium (^{99m}Tc) sestamibi. L' hypoxie réduit le taux d'extraction myocardique. Sa redistribution est très limitée et des injections distinctes sont donc nécessaires pour les examens après épreuve de stimulation et au repos.

Scintigraphie mammaire

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 s'accumule dans diverses tumeurs et le plus notablement dans les mitochondries. Sa fixation est liée à l'augmentation du métabolisme dépendant de l'énergie et à la prolifération cellulaire. Son accumulation cellulaire est réduite lorsque les protéines de résistance multidrogue (MDR) sont surexprimées.

Imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est localisé aussi bien dans les tissus parathyroïdiens que dans les tissus thyroïdiens fonctionnels mais il est habituellement éliminé plus rapidement des tissus thyroïdiens normaux que des tissus parathyroïdiens anormaux.

Élimination

L'élimination du technétium (^{99m}Tc) sestamibi se fait principalement par l'intermédiaire des reins et du système 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 épreuve de stimulation. 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 voie intraveineuse chez la souris, le rat et le chien, la plus faible dose de Sestamibi reconstitué ayant entraîné des décès a été de 7 mg/kg (dose exprimée en tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (I)) chez la rate. Ceci correspond à 500 fois la dose maximale utilisée chez l'être humain (DMH), à savoir 0,014 mg/kg chez l'adulte (70 kg). Aucun effet lié à l'administration n'a été constaté chez le rat et le chien aux doses respectives de 0,42 mg/kg (30 fois la DMH) et de 0,07 mg/kg (5 fois la DMH) de Sestamibi reconstitué pendant 28 jours. 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 de toxicologie n'a été réalisée concernant les effets du médicament sur la reproduction.

Le tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (I) n'a présenté aucune activité génotoxique lors des tests d'Ames, de tests de mutation sur cellules de mammifères CHO/HPRT et de tests d'échange de chromatides sœurs. À des concentrations cytotoxiques, une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques a été observée lors du test in vitro sur les lymphocytes humains. Aucune activité génotoxique n'a été notée lors du test in vivo du micronucléus de souris à 9 mg/kg.

Il n'y a pas eu d'études destinées à évaluer le potentiel cancérigène du produit radiopharmaceutique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté, chlorhydrate de cystéine monohydraté, citrate de sodium, mannitol, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

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.

10 heures après marquage. Ne pas stocker à une température dépassant 25°C après marquage.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour la conservation du médicament après marquage, voir la rubrique 6.3.

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons multi-doses de 10 mL, en verre borosilicaté de type 1 (Ph. Eur.) fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé et scellé.

Taille des boîtes : 5 flacons

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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 nationales ou locales compétentes.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes 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 préparation 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 des risques pour l'entourage du patient en raison des risques d'irradiation externe ou de contamination par des traces d'urine, des vomissements ou tout autre liquide biologique. 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 sur le plan local concernant les produits radioactifs.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE CURIUM NETHERLANDS B.V.

WESTERDUINWEG 3
1755 LE PETTEN
PAYS-BAS

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

- 34009 574 159 2 1 : 24,675 mg de poudre par flacon

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

Date de première autorisation : 31/10/2008
Date de dernier renouvellement : 09/10/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28 juin 2021

04376-001-4-10(8)



11. DOSIMETRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit à l'aide d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant des rayons gamma ayant une énergie moyenne de 140 keV et selon une période radioactive de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc) qui, au regard de sa longue période radioactive de $2,13 \times 10^5$ années, peut être considéré comme quasi-stable.

Les données répertoriées ci-dessous sont issues de l'ICRP 80 et ont été calculées sur la base des hypothèses suivantes : après injection intraveineuse, la substance quitte rapidement la circulation sanguine et se fixe principalement dans les tissus musculaires (y compris myocardique), le foie et les reins et, dans une moindre proportion, dans les glandes salivaires et la thyroïde. Lorsque la substance est injectée dans le cadre d'une épreuve d'effort, la captation par le cœur et les muscles squelettiques est considérablement augmentée, tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est plus faible. La substance est excrétée à 75 % par le foie et à 25 % par les reins.

**Dose absorbée de radiations par unité
d'activité administrée (mGy/MBq)
(sujet au repos)**

Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sein	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Paroi de la vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
- Côlon ascendant	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
- Côlon descendant	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
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 rouge	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
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

**Dose de radiations absorbée par unité
d'activité administrée (mGy/MBq)
(après stimulation)**

Organe	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vessie	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Surfaces osseuses	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerveau	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Sein	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Vésicule biliaire	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestin grêle	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Côlon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
- Côlon ascendant	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
- Côlon descendant	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Cœur	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Foie	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Poumons	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscles	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Œsophage	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaires	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancréas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Moelle rouge	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glandes salivaires	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Peau	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Rate	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicules	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Thyroïde	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Organes restants	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 délai entre deux mictions de 3,5 heures chez l'adulte.

Imagerie cardiaque

La dose efficace après administration de 2 000 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 16,4 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 500 MBq au repos et de 1 500 MBq après épreuve de stimulation.

Lors de l'administration d'une activité de 2 000 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le myocarde, est de 14 mGy et les doses d'irradiation au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 69,57 et 46,5 mGy.

La dose efficace après administration de 1 800 MBq (maximum recommandé) (900 MBq au repos et 900 MBq après épreuve de stimulation) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi dans le cadre d'un protocole sur deux jours chez un adulte de 70 kg est d'environ 15,2 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 1 800 MBq, la dose d'irradiation au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 12,2 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 64,8 ; 55,8 et 44,1 mGy.

Mammoscintigraphie

La dose efficace après administration de 1 000 MBq (maximum recommandé) 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 700 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 6,3 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 700 MBq, la dose d'irradiation type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 3,7 mGy et les doses d'irradiation types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le côlon ascendant, sont respectivement de 27,3 ; 25,2 et 18,9 mGy.

04376-001-5-10(5)



12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Le prélèvement du produit doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant la 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 de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Instructions pour la préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi :

La préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi à partir de la trousse Technescan Sestamibi doit être effectuée selon le protocole aseptique suivant. La préparation peut être chauffée soit dans un bain-marie d'eau bouillante soit dans un bloc chauffant. Ces deux méthodes sont décrites ci-dessous :

Méthode de préparation

Protocole par ébullition :

- Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Retirer l'opercule du flacon de Technescan Sestamibi et désinfecter la surface du bouchon, sur le dessus du flacon, en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool.
- Placer le flacon dans un conteneur plombé adapté en inscrivant la date, l'heure de la préparation, le volume et l'activité sur l'étiquetage comme il se doit.
- À l'aide d'une seringue stérile placée dans un protège seringue plombé, recueillir de façon aseptique environ 1 à 3 mL de la solution stérile, apyrogène, sans additif, de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (activité max. de 11,1 GBq). Le volume de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisé ne dépassera pas 3 mL, pour une activité maximale de 11,1 GBq.
- Transférer de façon aseptique la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium dans le flacon placé dans son conteneur en plomb. Sans retirer l'aiguille, prélever un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- Agiter vigoureusement le contenu en retournant rapidement le flacon à 5 ou 10 reprises.
- Sortir le flacon du conteneur en plomb et le placer verticalement dans un bain-marie d'eau bouillante convenablement protégé de façon à ce que le flacon soit en suspension au-dessus du fond du bain, puis laisser bouillir pendant 10 minutes. Le bain-marie doit disposer d'une protection plombée. Les 10 minutes sont décomptées à partir du moment où l'eau recommence à bouillir.

Remarque : le flacon doit rester vertical pendant toute la durée de l'ébullition. Veiller à ce que le bouchon dépasse le niveau de la surface de l'eau du bain-marie.

- Sortir le flacon protégé du bain-marie et le laisser refroidir pendant quinze minutes.
- Examiner le contenu afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- Si nécessaire, il est possible de le diluer à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 9 g/L.
- Prélever la préparation de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile protégée. Utiliser le radiopharmaceutique dans les 10 heures suivant sa préparation.
- Avant administration, la pureté radiochimique du produit devrait être contrôlée par chromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

Procédure par bloc chauffant :

- Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Retirer l'opercule du flacon de Technescan Sestamibi et désinfecter la surface du bouchon, sur le dessus du flacon, en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool.
- Placer le flacon dans un conteneur plombé adapté en inscrivant la date, l'heure de la préparation, le volume et l'activité sur l'étiquetage comme il se doit.
- À l'aide d'une seringue stérile placée dans un protège seringue plombé, recueillir de façon aseptique environ 3 mL de la solution stérile, apyrogène, sans additif, de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (activité max. de 11,1 GBq). Le volume de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisé ne dépassera pas 3 mL, pour une activité maximale de 11,1 GBq.

- Transférer de façon aseptique la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium dans le flacon placé dans son conteneur en plomb. Sans retirer l'aiguille, prélever un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- Agiter vigoureusement le contenu en retournant rapidement le flacon à 5 ou 10 reprises.
- Placer le flacon dans le bloc chauffant préchauffé à 120°C et laisser incubé pendant 10 minutes. Le bloc chauffant doit être adapté à la taille du flacon afin que le transfert de chaleur se fasse correctement de l'appareil chauffant vers le contenu du flacon.
- Sortir le flacon du bloc chauffant et le laisser refroidir à température ambiante.
- Examiner le contenu afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- Si nécessaire, il est possible de le diluer à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 9 g/L.
- Prélever la préparation de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile protégée. Utiliser le radiopharmaceutique dans les 10 heures suivant sa préparation.
- Avant administration, la pureté radiochimique du produit devrait être contrôlée par chromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

Remarque : dès lors qu'un flacon contenant une solution radioactive est chauffé, il existe un risque de fissuration et de contamination significative.

Contrôle qualité

Procédure de contrôle quantitatif du technétium (^{99m}Tc) Sestamibi par chromatographie en couche mince

- Matériel.**
 - Plaquette d'oxyde d'aluminium Baker-Flex, n°1 B-F, prédécoupée à 2,5 cm x 7,5 cm.
 - Éthanol à > 95 %.
 - Activimètre Capintec ou appareil équivalent permettant de mesurer une radioactivité allant de 0.7 à 11.1 GBq.
 - Seringue de 1 mL avec aiguille de diamètre 22–26 G (gauge).
 - Petite cuve de développement avec couvercle (un béccher de 100 mL couvert d'un film étirable peut suffire).
- Procédure**
 - Verser l'éthanol en quantité suffisante dans la cuve de développement (béccher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3–4 mm. Couvrir la cuve (béccher) avec le film étirable (Parafilm®) et laisser reposer pendant 10 minutes environ.
 - À l'aide de la seringue de 1 mL avec aiguille de calibre 22–26, déposer 1 goutte d'éthanol sur la plaque d'oxyde d'aluminium, à 1,5 cm de l'extrémité inférieure. **Ne pas laisser sécher le dépôt.**
 - Déposer 1 goutte de la préparation sur le dépôt d'éthanol. Laisser sécher. **Ne pas chauffer !**
 - Laisser migrer le front du solvant sur une distance de 5,0 cm à partir du dépôt.
 - Couper la bandelette à 4,0 cm de l'extrémité inférieure et mesurer chaque pièce dans l'activimètre.
 - Le taux de pureté radiochimique sera calculé comme suit :

$$\% \text{ de Sestamibi } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{activité de la partie supérieure}}{\text{activité des deux parties}} \times 100$$
 - Le % de Sestamibi (^{99m}Tc) doit être ≥ 94 % ; si ce n'est pas le cas, la préparation doit être jetée.

Remarque : ne pas utiliser un produit dont la pureté radiochimique est inférieure à 94 %.

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.

04376-001-6-10(2)

