

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Stabilised Ceretec 0,5 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient : examétazime 0,5 mg.

Le radionucléide n'est pas fourni dans la trousse.

Excipient à effet notoire :

Le produit pour la reconstitution contient sodium : 1,77 mg/flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

À reconstituer à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (99mTc).

Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution avec du pertechnétate de sodium (99mTc) solution injectable, la solution résultante de technétium-99m examétazime est indiqué chez l'adulte en :

Neurologie

Le technétium exametazime-99m est indiqué pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP). Dans la TEMP de perfusion cérébrale, l'objectif diagnostique est la détection des troubles du débit sanguin cérébral régional, notamment:

- L'évaluation des patients souffrant de troubles cérébrovasculaires (notamment les accidents vasculaires cérébraux aigus, l'ischémie chronique et les accidents ischémiques transitoires);
- La latéralisation et la localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes;
- L'évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives);
- Les techniques supplémentaire dans le diagnostic de la mort cérébrale;
- Les migraines,
- Les tumeurs cérébrales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte

Activité recommandée: 555-1110 MBq.

Insuffisance rénale et hépatique

Il convient d'évaluer attentivement l'activité à administrer car la dose effective reçue peut être plus élevée chez ces patients.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'administration de Technétium-99m-examétazime est déconseillée. La sécurité et l'efficacité de la solution au cobalt n'a pas été établie dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Injection intraveineuse directe.

Normalement, cette procédure diagnostique ne s'effectue qu'une fois.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

Instructions pour la préparation et la contrôle de qualité et la mesure de la pureté radiochimique du médicament, voir rubrique 12.

Préparation du patient, voir rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

La possibilité de survenue d'une hypersensibilité, y compris des signes ou symptômes graves d'anaphylaxie doit toujours être prise en compte.-En cas de réaction d'hypersensibilité ou 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 du risque

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance rénale et hépatique

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

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l'usage pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Préparation du patient

Afin de réduire l'irradiation de la vessie, il faut recommander au patient de boire abondamment et de vider sa vessie aussi souvent que possible, dans les heures qui suivent l'examen.

Mises en garde spécifiques

Pour une activité donnée, la quantité de sodium peut dans certains cas excéder 1 mmol. Cela est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Pour les précautions relatives 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 et des interactions médicamenteuses n'ont pas été rapportées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes 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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte. Chez l'animal, on n'a effectué aucune étude concernant la toxicité sur les fonctions de reproduction.

Les procédures à base de radionucléides menées chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne devront 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 la femme qui allaite, il conviendra d'envisager la possibilité de repousser l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de déterminer les agents radiopharmaceutiques les plus appropriés, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est jugée nécessaire, l'allaitement devra être suspendu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme étant :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-œdème, prurit

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : céphalées, étourdissements, paresthésies

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : rougeurs

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements

Affections généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : asthénie (e.g., malaise, fatigue)

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au développement potentiel d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 10,3 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 1110 MBq est administrée, chez un adulte de 70 kg, ces effets indésirables sont considérés comme peu probables.

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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de radioactivité des mictions et défécations fréquentes doivent être favorisées afin de diminuer la dose délivrée aux patients.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, système nerveux central, examétazime-technétée-99m, Code ATC : V09A A01.

Aux concentrations chimiques et aux activités utilisées dans les procédures diagnostique, le technétium-99m -examétazime ne semble exercer aucun effet pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le principe actif forme avec le technétium-99m un complexe neutre et lipophile dont la masse moléculaire est suffisamment faible pour qu'il traverse la barrière hémato-encéphalique. Ce complexe est rapidement éliminé de la circulation sanguine après injection intraveineuse.

Fixation au niveau des organes

La fixation par l'encéphale atteint sa valeur maximale de 3,5 à 7,0 pour cent de l'activité injectée dans la minute qui suit l'injection.

Elimination

Jusqu'à 15 pour cent de l'activité localisée dans l'encéphale sont éliminés du cerveau dans les deux minutes qui suivent l'injection, ensuite la diminution d'activité reste faible au cours des 24 heures qui suivent. Elle est essentiellement liée à la décroissance physique du technétium-99m. L'activité non localisée dans l'encéphale est largement distribuée dans tout l'organisme notamment dans les muscles et les tissus mous. Immédiatement après l'injection, environ 20 pour cent de l'activité injectée sont captés par le foie et excrétés par voie biliaire. Au cours des 48 heures suivant l'injection, environ 40 pour cent de l'activité injectée sont excrétés par le rein, entraînant une réduction générale du bruit de fond dû aux muscles et aux tissus mous.

La stabilisation *in vitro* de l'injection de technétium-99m examétazime par le chlorure de cobalt (II) semble n'exercer aucun effet sur la pharmacocinétique du complexe *in vivo*.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au sujet de l'examétazime, on ne dispose d'aucune autre donnée de sécurité pré-clinique pertinente, permettant au prescripteur de connaître le profil de sécurité du médicament, utilisé dans l'indication approuvée.

Il n'existe aucun élément indiquant que le profil global de sécurité de la formulation stabilisée de technétium-99m-examétazime diffère significativement de celui de la formulation non stabilisée.

Des études de mutagenicité réalisées *in vitro* démontrent que la formulation stabilisée de technétium-99m-examétazime est légèrement mutagène lors du test d'Ames (test bactérien de mutagenicité), lors du test d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains et lors du test à la thymine kinase réalisé sur des lymphocytes de sou. Lors de 2 tests *in vivo* (test du micronucleus, réalisé sur foie et moelle de rat), la formulation stabilisée ne s'est pas avérée mutagène.

Aux quantités utilisées pour préparer les formulations stabilisées de technétium-99m-examétazime, les ions cobalt (II) et ses formes complexées n'induisaient aucun effet indésirable et s'éliminaient rapidement de la circulation, par excrétion urinaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le produit final contient les excipients suivants:

Substances du produit:

Chlorure de sodium, Ph. Eur.

Chlorure stanneux dihydraté, Ph. Eur.

Azote, Ph. Eur.

Substances de la solution stabilisée au cobalt:
Chlorure de cobalt (II) hexahydraté
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 12.

6.3 Durée de conservation

52 semaines, à partir de la date de production.

Il faut utiliser le produit stabilisé dans les 6 heures suivant la reconstitution.

Le produit marqué stabilisé est à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

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

Le stockage doit s'effectuer conformément aux directives nationales relatives au stockage du matériel radioactif.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le composant lyophilisé du produit est fourni dans un flacon en verre, muni d'un opercule en caoutchouc chlorobutyl et d'un bouchon protecteur en métal.

La solution stabilisée au cobalt est fournie dans un flacon en verre, muni d'un opercule en caoutchouc chlorobutyl et d'un bouchon protecteur en métal.

Présentation : chaque trousse contient 2 ou 5 paires de flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mise en garde générale

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.

Il est nécessaire d'observer, d'une part les précautions usuelles de sécurité pour la manipulation de produits radioactifs et d'autre part de se conformer aux règles d'asepsie pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

Le contenu des flacons ne doit être utilisé que pour la préparation de la solution injectable d'examétazime-99m selon le protocole de préparation indiqué et ne doit en aucun cas être administré directement au patient.

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

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Avant reconstitution le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Après l'ajout de la solution de pertechnétate-Tc99m de sodium, la préparation reconstituée doit être conservée dans un blindage appropriée.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour d'autres personnes en raison des risques d'irradiation externe ou de contamination par l'urine, les vomissements ou tout autre liquide biologique. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

GE Healthcare, Kouterveldstraat 20, BE-1831 Diegem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE139815

LU : 2016060223

- 2 flacons : 0819863
- 5 flacons : 0819877

Mode de délivrance: sur prescription médicale

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

Date de première autorisation : 31-12-1987

Date de dernier renouvellement : 30-12-2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024

11. DOSIMETRIE

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

Suite à l'administration de technétium-99m-examétazime, la CIPR 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of

Current Information Related to Frequently Used Substances: Ann ICRP 2015) estime que les doses d'irradiation absorbées par les différents organes sont les suivantes :

	Dose absorbée par unités d'activité (mGy / MBq)
Organe	Adulte
Surrénales	0,0053
Surfaces osseuses	0,0051
Cerveau	0,0068
Sein	0,0020
Paroi vésicule biliaire	0,018
Système gastro-intestinal	
Paroi gastrique	0,0064
Paroi Intestin grêle	0,012
Paroi colon	0,017
(Paroi colique, partie supérieure	0,018)
(Paroi colique, partie inférieure	0,015)
Paroi cœur	0,0037
Reins	0,034
Foie	0,0086
Poumons	0,011
Muscles	0,0028
Œsophage	0,0026
Ovaires	0,0066
Pancréas	0,0051
Moelle osseuse rouge	0,0034
Peau	0,0016
Rate	0,0043
Testicules	0,0024
Thymus	0,0026
Thyroïde	0,026
Paroi vésicale	0,023
Utérus	0,0066
Autres organes	0,0032
Dose Efficace (mSv/ MBq)	0,0093

Pour une activité maximale recommandée injectée de 1110 MBq et un adulte de 70 kg, la dose efficace est de 10,3 mSv. Pour une activité injectée de 740 MBq et un adulte de 70 kg, la dose absorbée à l'organe cible, le cerveau, est de 5,0 mGy et la dose absorbée à l'organe critique, les reins, est de 25,2 mGy.

La stabilisation *in vitro* par le cobalt ne modifie pas de façon significative la biodistribution et donc la dosimétrie du technétium-99m-examétazime.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Il est nécessaire de se conformer aux règles d'asepsie pour effectuer des prélèvements. En particulier, ne pas ouvrir le flacon avant d'avoir essuyé le bouchon de caoutchouc avec un tampon antiseptique. La

solution doit être prélevée à travers le bouchon, à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles à usage unique avec protection blindée appropriée ou à l'aide d'un dispositif automatique autorisé.
Si l'intégrité du flacon est altérée, ne pas utiliser le produit.

Protocole de préparation de la solution pour injection intraveineuse du technétium (^{99m}Tc)-examétazime stabilisée par le cobalt

Utiliser toujours des techniques d'asepsie.

- 1 Placer le flacon contenant l'examétazime dans un emballage protecteur et désinfecter le bouchon en caoutchouc à l'aide du coton-tige fourni.
- 2 A l'aide d'une seringue stérile de 10 ml, injecter 5 ml de l'éluat d'un générateur de Tc-99m stérile dans le flacon protégé (voir remarques 1 à 6). Avant d'enlever la seringue du flacon, vous devez aspirer 5 ml de gaz, au niveau de l'espace situé au-dessus de la solution. Cette manœuvre est nécessaire pour normaliser la pression à l'intérieur du flacon. Secouer le flacon protégé pendant 10 secondes, de manière à dissoudre totalement la poudre.
- 3 Dans les 1 à 5 minutes suivant la reconstitution, à l'aide d'une seringue de 3 ml, injecter 2 ml de la solution stabilisée au cobalt dans le flacon protégé. Avant d'enlever la seringue du flacon, vous devez aspirer 2 ml de gaz, au niveau de l'espace situé au-dessus de la solution. Cette manœuvre est nécessaire pour normaliser la pression à l'intérieur du flacon. Secouer le flacon protégé pendant 10 secondes, pour bien en mélanger le contenu.
- 4 Mesurer l'activité totale et préparer le volume à injecter.
- 5 Compléter l'étiquette destinée à l'utilisateur et la coller sur le flacon.
- 6 Il faut utiliser la solution injectable dans les 6 heures suivant la reconstitution. Si cela s'avère nécessaire, on peut conserver des doses individuelles de manière aseptique dans une seringue fermée (voir remarque 7).
- 7 Jeter le matériel non utilisé.

Remarques

- 1 Utiliser un éluat frais d'un générateur de Tc-99m, afin de garantir la plus haute pureté radiochimique.
- 2 Il faut utiliser l'éluat du générateur de Tc-99m dans les 4 heures suivant l'élution. L'éluat doit également provenir d'un générateur ayant déjà subi une élution dans les 24 heures précédentes.
- 3 Dans le flacon, on peut ajouter une quantité de 0,37 à 1,11 GBq (10-30 mCi) de Tc-99m.
- 4 Avant la reconstitution, on peut régler l'éluat du générateur sur la concentration radioactive correcte (0,37 à 1,11 GBq par 5 ml), en diluant au moyen d'une solution saline injectable.
- 5 Le pertechnétate (Tc-99m) à utiliser doit satisfaire aux spécifications prescrites par les monographies de l'USP et de la Ph. Eur./B.P., relatives au pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium injectable.

- 6 La valeur du pH de la solution injectable de technétium-99m-examétazine stabilisée au cobalt se situe entre 5,0 et 8,0. La solution présente une couleur jaune paille pâle.
- 7 Lorsqu'on transfère des préparations stabilisées de technétium-99m-examétazine dans des seringues individuelles destinées aux patients, il faut également, après avoir aspiré le liquide, aspirer du flacon un petit volume de gaz, et le transférer dans l'aiguille. Avant l'administration au patient, il faut notamment s'assurer qu'il n'y a pas de liquide restant en contact avec l'aiguille.
- 8 Sans ajout de cobalt stabilisant, la durée de conservation du composé reconstitué d'examétazine n'est que de 30 minutes.

Contrôle de qualité

L'injection préparée de technétium-99m-examétazine peut contenir trois impuretés radiochimiques potentielles, notamment un complexe secondaire technétium-99m-examétazine, un pertechnétate (Tc-99m) libre et un technétium-99m réduit/hydrolysé.

Une association de deux chromatogrammes est nécessaire pour déterminer la pureté radiochimique de la solution injectable.

A l'aide d'une aiguille, on dépose les échantillons à tester à environ 2,5 cm du bord inférieur de deux bandes GMCP-SA (2 cm (\pm 2 mm) x 20 cm). On place ensuite immédiatement les bandes dans des cuves destinées à une chromatographie ascendante, l'une contenant du butane-2-one et l'autre contenant du chlorure de sodium 0,9 % (1 cm de solvant frais). Après élution sur 14 cm, les bandelettes sont retirées du bac et les fronts d'élution sont repérés. Les bandelettes sont séchées et la distribution de l'activité est déterminée en utilisant un équipement adéquat.

Interprétation des chromatogrammes

Système 1 (GMCP-SA: butane-2-one (MEK))

Sur la bande, le complexe secondaire technétium-99m-examétazine et le technétium-99m réduit/hydrolysé restent au point de départ.

Le complexe lipophile technétium-99m-examétazine et le pertechnétate (Tc-99m) migrent, avec une valeur Rf de 0,8 - 1,0.

Système 2 (GMCP-SA : chlorure de sodium 0,9 %)

Sur la bande, le complexe lipophile technétium-99m-examétazine, le complexe secondaire technétium-99m-examétazine et le technétium-99m réduit/hydrolysé restent au point de départ. Le pertechnétate (Tc-99m) migre, avec une valeur Rf de 0,8 - 1,0.

Calculer le pourcentage d'activité induite par la présence du complexe secondaire technétium-99m-examétazine et du technétium-99m réduit/hydrolysé, à partir du système 1 (A %). Calculer le pourcentage d'activité induite par la présence du pertechnétate (Tc-99m), à partir du système 2 (B %).

On calcule la pureté radiochimique (sous forme d'un pourcentage de complexe lipophile technétium-99m-examétazine) de la manière suivante:

$$100 - (A \% + B \%)$$

Où :

A % = quantité de complexe secondaire technétium-99m-examétazime plus quantité de technétium-99m réduit/hydrolysé.

B % = quantité de pertechnétate (Tc-99m).

On peut s'attendre à une pureté radiochimique d'au moins 80 %, à condition qu'on ait prélevé et analysé les échantillons dans les délais recommandés de conservation du produit reconstitué.