

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

AMERSCAN[®] MEDRONATE II

agent pour la préparation de solution injectable de médronate de technétium-99m pour la scintigraphie osseuse

Agent radiodiagnostique

GE Healthcare Canada Inc.
2300, boul. Meadowvale
Mississauga (Ontario)
L5N 5P9

Date d'approbation : 19 janvier 2011

N° de contrôle : 142144

AMERSCAN® MEDRONATE II

agent pour la préparation de solution injectable de médronate de technétium-99m pour la scintigraphie osseuse

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Agent radiodiagnostique

DESCRIPTION

La trousse contient cinq fioles multidoses pour la préparation de médronate marqué au technétium-99m pour la scintigraphie osseuse. Chaque fiole renferme un mélange stérile, apyrogène et lyophilisé de 5 mg d'acide médronique (sous forme de sel de sodium), 0,34 mg de fluorure stanneux et 2 mg de p-aminobenzoate de sodium*, scellé dans une atmosphère d'azote inerte au moyen d'un bouchon de caoutchouc. Après reconstitution, avec un éluat à partir d'un générateur de technétium-99m, on obtient une solution stable, stérile et apyrogène pour injection par voie intraveineuse. La reconstitution est une procédure à une étape où l'ajout de pertechnétate au technétium-99m au contenu lyophilisé de la fiole aboutit à une réduction du pertechnétate et à la formation d'un complexe soluble de technétium-99m/acide médronique. Le pH de la préparation se situe entre 5,5 et 7,5.

Caractéristiques physiques

Le technétium-99m se désintègre par transition isomérique et a une demi-vie physique de 6,02 heures¹. Le photon principal servant à la détection et à la scintigraphie est indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 – Données principales sur l'émission de rayonnements¹

Radiation	% moyen/désintégration	Énergie moyenne (keV)
Gamma-2	88,96	140,5

Rayonnement externe

La constante spécifique du rayonnement émis par le Tc-99m est de $206 \mu\text{C kg}^{-1}/37\text{MBq-hr}$. (0,8 R/millicurie-hr) à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,2 mm de Pb. La gamme de valeur d'atténuation relative du rayonnement émis à travers des blindages interposés de différentes épaisseurs de plomb est présentée dans le tableau 2. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 0,25 cm atténuera le rayonnement émis d'un facteur de 1 000.

Tableau 2 – Atténuation du rayonnement par un blindage de plomb (Pb)

Épaisseur du blindage (Pb) mm	Coefficient d'atténuation
0,2	0,5
0,8	10^{-1}
1,6	10^{-2}
2,5	10^{-3}
3,3	10^{-4}

Afin de corriger la désintégration radioactive de ce radionucléide, les fractions résiduelles mesurées à différents intervalles après le temps d'étalonnage sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Données sur la désintégration physique : ^{99m}Tc, demi-vie de 6,02 heures

Heures	Fraction résiduelle	Heures	Fraction résiduelle
-5	1,778	5	0,562
-4	1,585	6	0,501
-3	1,413	7	0,447
-2	1,259	8	0,398
-1	1,122	9	0,355
0*	1,000	10	0,316
1	0,891	11	0,282
2	0,794	12	0,251
3	0,708	18	0,126
4	0,631	24	0,063

*Temps d'étalonnage

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'affinité de certains composés phosphatés pour l'os a été bien documentée (^{14,17}). Le marquage de ces composés au technétium-99m, un nucléide ayant des caractéristiques de radiation pratiquement idéales pour la scintigraphie, a engendré le premier agent d'imagerie osseuse au technétium-99m (¹⁸). Depuis ce temps, un nombre de composés phosphatés ont été marqués au technétium-99m dans le but de trouver un produit stable et efficace (¹⁹). L'introduction de l'acide médronique (MDP) (¹) marqué au technétium-99m a fourni un agent pour la scintigraphie osseuse remplissant ces critères de façon plus satisfaisante que tout autre agent existant (³).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'injection préparée selon la procédure indiquée est appropriée pour la scintigraphie du squelette et particulièrement pour la détection de l'ostéogenèse pathologique (^{1,3}). La scintigraphie a démontré son utilité dans le dépistage de métastases osseuses secondaires, du carcinome bronchopulmonaire (⁴), du cancer du sein (^{5,6}) et du cancer de la prostate

(⁷). De plus, elle a été utile dans la détection et la délimitation de lésions de l'ostéosarcome (⁸), de l'ostéomyélite (^{9,10}) et de la maladie de Paget (^{11,13}).

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication n'est connue. Hypersensibilité au principe actif ou à tout autre excipient.

MISES EN GARDE

Toujours envisager l'éventualité d'une hypersensibilité, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, y compris l'anaphylaxie mettant en danger la vie du patient.
--

Maintenir les patients sous observation pendant au moins 30 minutes. Le personnel soignant doit être formé à la prise en charge de l'anaphylaxie mettant en danger la vie du patient. Les équipements de réanimation doivent être facilement accessibles.

Toujours envisager l'éventualité d'une hypersensibilité, y compris les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves.

L'utilisation et la manipulation de produits radiopharmaceutiques doivent être réservées à des médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, détiennent un permis de pratique d'un organisme gouvernemental autorisé à sanctionner l'usage de radionucléides.

Puisque aucune étude adéquate sur la reproduction n'a été menée chez l'animal afin de déterminer si ce produit altère la fertilité chez le mâle ou la femelle, s'il a un potentiel tératogène ou des effets préjudiciables sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne devrait pas être administrée à des femmes enceintes ou allaitant à moins que les bienfaits ne se révèlent plus importants que les risques éventuels.

Lorsqu'une évaluation du rapport risques/bienfaits suggère l'emploi de ce produit chez des femmes qui allaitent, celles-ci devraient cesser tout allaitement.

Il n'existe aucune étude conforme concernant l'utilisation chez les enfants. Tout comme pour les cas de grossesses ou de femmes allaitant, une évaluation des risques et des bienfaits devrait être effectuée avant toute utilisation de ce produit dans ce groupe d'âge.

Idéalement, les examens, surtout ceux qui ne sont pas indispensables, auprès de femmes en âge d'enfanter et utilisant des composés radiopharmaceutiques, ne devraient être effectués que durant les premiers jours (approximativement 10) qui suivent le début des règles.

PRÉCAUTIONS

Le contenu de la trousse de Medronate II est destiné à l'usage de la préparation de médronate marqué au technétium-99m et ne doit PAS être administré directement au patient.

Le contenu de la trousse avant préparation n'est pas radioactif. Toutefois, après adjonction du pertechnétate de sodium Tc-99m, la préparation finale doit toujours être protégée par un blindage approprié. Comme pour d'autres produits radioactifs, des mesures de sécurité appropriées doivent être prises afin de minimiser l'exposition du patient aux rayonnements externes, conformément à l'encadrement adéquat des patients, ainsi que du personnel soignant.

Afin de réduire au minimum la dose de rayonnement absorbée par la vessie, il importe d'encourager le patient à boire beaucoup de liquide et lui conseiller d'uriner aussi souvent que possible après l'injection, ainsi qu'au cours des 4 à 6 heures suivant l'examen.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans de très rares cas, il se peut qu'à la suite d'une administration par voie intraveineuse de médronate de technétium [^{99m}Tc], on observe des réactions d'hypersensibilité (environ 0,5 cas sur 100 000 étudiés), y compris d'anaphylaxie mettant en danger la vie du patient.

Un rash local ou plus souvent généralisé, accompagné de démangeaisons a été rapporté; la réaction survient généralement quelques heures après l'injection et peut durer jusqu'à 48 heures. Des cas de transpiration excessive sans éruption cutanée ont également été signalés. Le traitement est symptomatique.

Les autres réactions signalées sont notamment : chute de la pression artérielle et symptômes hypotenseurs, nausées, vomissements, vasodilatation cutanée, maux de tête, malaise, œdème des extrémités et arthralgie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose suggérée pour l'administration intraveineuse de médronate de technétium-99m chez un patient de poids moyen (70 kg) est de 370-740 MBq (10-15 mCi). L'imagerie est optimale deux heures au moins après injection.

La dose destinée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable d'étalonnage de la radioactivité immédiatement avant l'administration.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Les doses de radiation absorbées pour 40 MBq (1mCi) d'agent osseux injecté de médronate marqué au technétium-99m sont estimées à :

Squelette	0,6 mGy	(0,06 rad)
Moelle osseuse	0,4 mGy	(0,04 rad)
Reins	0,1 mGy	(0,01 rad)
Paroi vésicale	2,5 mGy	(0,25 rad)
Testicules	0,1 mGy	(0,01 rad)
Ovaires	0,2 mGy	(0,02 rad)
Corps entier	0,2 mGy	(0,02 rad)

ACCESSOIRES SUPPLÉMENTAIRES REQUIS

Blindage en plomb

Seringue 10 ml et aiguille (voir note 3)

Solution saline pour injection (voir note 2)

Pinces ou forceps

MODE DE PRÉPARATION

Se conformer à des mesures d'asepsie rigoureuses.

1. Placer une des fioles dans un contenant blindé approprié et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec la solution stérile fournie.
2. À l'aide d'une seringue de 10 ml, injecter entre 2 et 8 ml de la solution d'élution stérile obtenue à partir d'un générateur de technétium-99m dans la fiole blindée (voir note 1 et 2). Avant d'enlever la seringue de la fiole, retirer un volume égal de gaz dans l'espace au-dessus de la solution pour normaliser la pression de la fiole.

3. Agiter la fiole blindée pendant 10 secondes pour assurer une dissolution complète de la poudre.
4. Mesurer l'activité totale, remplir l'étiquette et la fixer sur la fiole.
5. Incuber la préparation pour injection pendant 15 minutes à température ambiante.
6. La préparation peut être conservée à une température comprise entre 2 et 25 °C, mais doit être administrée dans les huit heures après reconstitution.

NOTES

1. On peut ajouter jusqu'à 18,5 GBq (500mCi) de technétium-99m. La solution de pertechnétate de technétium-99m devrait être exempte d'oxydant.
2. Si la concentration radioactive de technétium-99m dans l'éluat du générateur est plus élevée que celle nécessaire aux doses destinées aux patients, un petit volume d'éluat contenant suffisamment d'activité de technétium-99m devrait être dilué avec une solution saline injectable exempte d'additif à un volume final compris entre 2 et 8 ml avant d'être utilisée selon l'étape 2.
3. Certaines seringues contiennent des composés solubles dans l'eau qui peuvent se complexer avec le technétium-99m réduit, ce qui peut altérer la qualité de la scintigraphie. Cet effet peut être éliminé en utilisant des seringues en plastique pour manipuler l'éluat et la solution saline avant la reconstitution de l'agent.
4. La préparation radiopharmaceutique doit être examinée visuellement avant usage et ne pas être utilisée en cas de présence de particules.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il est recommandé de vérifier la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique avant administration.

Mesure de la pureté radiochimique

Une combinaison de deux systèmes de chromatographie est nécessaire pour déterminer la pureté radiochimique de l'injection.

Les échantillons d'essai sont appliqués à l'aide d'une aiguille environ 2,5 cm à partir de la partie inférieure d'une bande de papier à chromatographie Varian SA (2 cm x 20 cm) et d'une bande de papier Whatman 3MM (2 cm x 30 cm). Les bandes sont ensuite immédiatement placées dans des cuves de développement de chromatographie ascendante préparées, l'une contenant de l'acétone et l'autre, une solution d'acide citrique à 0,1 M (solvant frais de 1 cm de profondeur). Après une élution de 15 cm, les bandes sont retirées, les fronts de solvant sont marqués, les bandes sont séchées et la distribution de l'activité est déterminée en utilisant l'équipement approprié.

Interprétation des chromatogrammes

Système 1 (Whatman 3MM:acétone)

Le complexe de médronate de technétium 99 m et le technétium colloïdal sont restés à leur point de départ.

Le pertechnétate a migré à la valeur Rf de 0,8-1,0.

Système 2 (Varian SA:solution d'acide citrique à 0,1 M)

Le technétium colloïdal est resté à son point de départ. Le complexe de médronate de technétium 99 m et le pertechnétate ont migré à la valeur Rf de 0,8-1,0.

Le pourcentage de radioactivité correspondant à l'ion pertechnétate est obtenu à partir du système 1. Il ne devrait pas être supérieur à 2,0 %.

La somme des pourcentages des impuretés obtenue à partir des systèmes 1 (pertechnétate) et 2 (technétium hydrolysé et technétium colloïdal) ne devrait pas être supérieure à 5 %.

PRÉSENTATION

La trousse contient cinq fioles multidoses pour la préparation du médronate marqué au technétium-99m pour la scintigraphie osseuse. Chaque fiole renferme une formulation pré-distribuée, lyophilisée, apyrogène et stérile destinée à être reconstituée avec l'éluat à partir d'un générateur de technétium-99m. Il en résulte une solution stable contenant un complexe de technétium-99m ayant une affinité pour les os destiné à être injecté par voie intraveineuse.

CONTENU

5 Fioles de 10 ml contenant un mélange lyophilisé de médronate sodique, de fluorure stanneux et de stabilisant.

5 Étiquettes pour le produit reconstitué

5 Tampons (70 % alcool isopropylique BP)

1 Feuillet

CONSERVATION

Conserver à une température comprise entre 2 et 25 °C. Conserver la préparation reconstituée entre 2 et 25 °C.

RÉFÉRENCES

1. SUBRAMANIAN, G., BLAIR, R.J., KALLFELZ, F.A., THOMAS, F.D. and McAFEE, J.G. Tc-99m MDP (methylene diphosphonate): a superior agent for skeletal imaging (Abstract only). *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 14, p. 640, 1973.
2. SUBRAMNIAN, G., McAFEE, J.G., BLAIR, R.J., KALLFELZ, F.A. and THOMAS, F.D. Technetium-99m methylene diphosphonate a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 16 pp. 774-755, 1975.
3. DAVIS, M.A. and JONES, A.G. Comparison of Tc-99m-labelled phosphonate and phosphate agents for skeletal imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 6, pp. 19-31, 1976.
4. SHIRAZI, P.H., STERN, A.J., SIDELL, M.S., RAYUDU, G.V.S. and FORDHAM, E.W. Bone scanning in the staging and management of bronchogenic carcinoma: review of 206 cases. (abstract only), *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 14, p.451, 1973.
5. FRANKEL, R.S., RICHMAN, S.D., LEVENSON, S.M., NELSON, R.L., INGLE, J.N., TORMEY, D.C., JONES, A.E. and JOHNSTON, G.S. Bone scintigraphy in breast carcinoma (abstract only), *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 15, p.491, 1974
6. FRIEDMAN, B.H., SIEGEL, M.E. and WAGNER, H.N. Breast uptake of Tc-99m HEDSPA (diphosphonate): an indicator of breast carcinoma. (Abstract only), *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 15, pp. 491-492, 1974.
7. MIKI, M., MACHIDA, I. and MINAMI, T. Evaluation of technetium-labelled pyrophosphate scintigraphy for detection of bone metastases from prostatic carcinoma. (Abstract only), *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 15, p517, 1974.
8. BROWER, A.C. and TEATES, C.D. Positive TC-99m polyphosphate scan in case of metastatic osteogenic sarcoma and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 15, pp. 53-55, 1974.
9. WAXMAN, A.D., BRYAN, D. and SIEMSEN, J.K. Bone scanning in the drug abuse patient:early detection of hematogenous osteomyelitis. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 14, pp. 647-650, 1973.
10. SIEMSEN, J.K. and WAXMAN, A.D. Early diagnosis of hematogenous osteomyelitis. (Abstract only), *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 15, pp. 533, 1974.

11. SHIRAZI, P.H., RYAN, W.G. and FORDHAM, E.W. Bone scanning in evaluation of Paget's disease of bone. CRC Critical Reviews in Clinical Radiology and Nuclear Medicine, vol. 5, pp. 523-558, 1974.
12. MILLER, S.W., CASTRONOVO, H.P., PENDERGRASS, H.P. and POTSAID, M.S. Technetium-99m labelled diphosphonate bone scanning in Paget's disease. American Journal of Roentgenology, vol. 121, pp. 177-183, 1974.
13. SERAFINI, A.N. Paget's disease of bone. Seminars in Nuclear Medicine, vol. 6, pp. 47-58, 1976.
14. HAROLD, F.M. Inorganic polyphosphates in biology: structure, metabolism and function, Bacteriological Reviews, vol. 30, pp. 772-794, 1966.
15. FELS, I.G., KAPLAN, E., GRECO, J. and VEATCH, R. Incorporation in vivo of phosphorus-32 from condensed phosphates. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, vol. 100, pp. 53-55, 1958.
16. KAPLAN, E., FELS, I.G., KOTLOWSKI, B.R., GRECO, J. and WALSH, W.S. Therapy of carcinoma of the prostate metastatic to bone with ^{32}P -labelled condensed phosphate. Journal of Nuclear Medicine, vol. 1, pp. 1-13, 1960.
17. BIGLER, R.E., ROSEN, G., TOFE, A.J., RUSS, G.A., FRANCIS, M.D., BENUA, R.S., WOODWARD, H.Q. and KOSTICK, J.A. Comparative distribution of ^{32}P and Tc-99m diphosphonates in patients with osteogenic sarcoma. (Abstract only), Journal of Nuclear Medicine, vol 17, p. 548, 1976.
18. SUBRAMANIAN, G. and McAFEE, J.G. A new complex of Tc-99m for skeletal imaging. Radiology, vol.99, pp. 192-196, 1971.
19. MERRICK, M.V. Review article-bone scanning, British Journal of Radiology, vol. 48, pp. 327-351, 1975.