

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi
Trousse pour la préparation du sestamibi injectable marqué au technétium-99m

Agent de diagnostic radiopharmaceutique
(Scintigraphie myocardique)

Jubilant DraxImage Inc.
16751 route Transcanadienne
Kirkland, Québec H9H 4J4
www.draximage.com

Date de révision : 05 août 2011

Numéro de contrôle: 149146

Date d'autorisation : 26 octobre 2011

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ÉTUDE DE BIODISTRIBUTION COMPARATIVE CHEZ L'ANIMAL	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	22

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi
Trousse pour la préparation du sestamibi injectable marqué au technétium-99m

Agent de diagnostic radiopharmaceutique
(Scintigraphie myocardique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse	1,0 mg/fiole	Aucun. <i>Pour une liste complète, se reporter à la section</i> Présentation, composition et conditionnement.

DESCRIPTION

Caractéristiques physiques

Le technétium Tc-99m se désintègre par transition isomérique et a une demi-vie physique de 6,02 heures¹. Les photons qui sont utiles pour la détection et la scintigraphie sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 — Données relatives au principal rayonnement

Rayonnement	Désintégration (% moyen)	Énergie moyenne (keV)
Gamma-2	89,07	140,5

Emission de rayons

La constante spécifique de rayonnement gamma du technétium Tc-99m est de 5,4 microcoulombs/kg-MBq-h (0,78 R/mCi-h) à une distance de 1 cm. L'épaisseur de l'écran de plomb (Pb) correspondant à la première valeur de demi-atténuation est de 0,017 cm. Le tableau 2 indique une série de valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide à travers des écrans de Pb interposés d'épaisseurs différentes. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 0,25 cm, permettra de réduire les émissions radioactives d'un facteur d'environ 1 000 et, par conséquent, facilitera le contrôle de l'exposition au rayonnement du

¹ Kocher, David C., Radioactive Decay Data Tables, DEO/TIC-11026, 108(1981).

technétium Tc-99m, dont la dose utilisée est de l'ordre du mégabecquerel (millicurie).

Tableau 2 — Atténuation du rayonnement par un écran de plomb.

Épaisseur de l'écran de plomb (cm)	Coefficient d'atténuation
0,017	0,5
0,08	10 ⁻¹
0,16	10 ⁻²
0,25	10 ⁻³
0,33	10 ⁻⁴

Le tableau 3 présente la fraction résiduelle de radioactivité à différents intervalles après l'étalonnage, afin de permettre une correction de ces valeurs en fonction de la désintégration physique du radionucléide.

Tableau 3 — Désintégration physique du technétium Tc-99m (demi-vie de 6,02 h).

Temps (h)	Fraction résiduelle
0*	1,000
1	0,891
2	0,794
3	0,708
4	0,631
5	0,562
6	0,501
7	0,447
8	0,398
9	0,355
10	0,316
11	0,282
12	0,251

* Au moment de l'étalonnage.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi est indiqué pour :

- la scintigraphie de perfusion myocardique destinée au diagnostic et à la localisation d'un infarctus du myocarde;
- le diagnostic et la localisation de cardiopathie ischémique ou de coronaropathie;
- l'évaluation de la fonction ventriculaire globale par la méthode du premier passage.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être employés que par des professionnels de la santé qui possèdent les compétences appropriées pour l'utilisation de substances radioactives d'ordonnance chez l'être humain.

Chez les patients présentant une cardiopathie connue ou soupçonnée, il importe d'assurer une surveillance continue et d'instaurer un traitement conforme aux pratiques cliniques sûres et reconnues.

Le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Cependant, après l'ajout du Per technétate de Sodium Tc 99m Injectable, la préparation finale doit être protégée en tout temps par un blindage adéquat, afin de réduire au minimum l'exposition du personnel hospitalier et des patients aux rayonnements émis par le produit.

Chez la femme en âge de procréer, les examens pour lesquels on a recours à des agents radiopharmaceutiques doivent idéalement être effectués au cours des 10 premiers jours qui suivent le début des règles, surtout s'il s'agit d'examens électifs.

Généralités

Le contenu de la fiole est destiné uniquement à la préparation du sestamibi marqué au technétium-99m et ne doit être administré directement au patient qu'après une préparation appropriée.

Comme dans le cas de tout autre produit radioactif, il faut veiller à limiter l'exposition des patients aux rayonnements, dans la mesure où ces précautions sont compatibles avec le traitement qu'ils reçoivent. Il faut également veiller à limiter l'exposition du personnel hospitalier aux rayonnements.

Le contenu de la fiole est stérile et apyrogène. Il est essentiel que l'utilisateur suive scrupuleusement les directives et emploie une technique aseptique stricte.

La réaction de marquage au technétium Tc-99m dépend du maintien de l'étain (ion stanneux) à l'état réduit. Par conséquent, les solutions de Per technétate de Sodium Tc 99m Injectable contenant des agents oxydants ne doivent pas être utilisées.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être employés que par des professionnels de la santé qui possèdent les compétences appropriées pour l'utilisation de substances radioactives d'ordonnance chez l'être humain.

Carcinogène, mutagenèse et effet sur la fertilité

Le pouvoir carcinogène du sestamibi marqué au technétium-99m et ses effets sur la fécondité masculine et féminine n'ont fait l'objet d'aucune étude de longue durée chez l'animal. Toutefois, comme les autres produits radiopharmaceutiques qui pénètrent dans les cellules, le ^{99m}Tc-sestamibi peut augmenter le risque de lésions chromosomiques par émission d'électrons Auger en cas d'absorption par le noyau.

Par comparaison avec ce qu'on observe dans le cas d'autres agents de diagnostic radiopharmaceutiques marqués au technétium, le sestamibi marqué au technétium-99m donne lieu à une importante absorption de rayonnement par les ovaires (1,5 rad/30 mCi au repos et 1,2 rad/30 mCi à l'effort). Par conséquent, chez la femme en âge de procréer, l'exposition doit être le plus faible possible (ALARA) (voir la section DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS).

Le pouvoir génotoxique de l'intermédiaire Cu(MIBI)₄BF₄, a été évalué dans une batterie de cinq épreuves. Aucun effet génotoxique n'a été observé lors des tests *in vitro* de Ames, des cellules CHO pourvues du marqueur génétique HPRT et de l'échange des chromatides sœurs. A des concentrations cytotoxiques $\geq 20 \mu\text{g/ml}$, le Cu(MIBI)₄BF₄ a entraîné une augmentation des anomalies chromosomiques lors d'un test *in vitro* sur des lymphocytes humains. Le Cu(MIBI)₄BF₄ n'a cependant pas eu d'effet génotoxique lors du test *in vivo* du micronoyau chez la souris, à une dose (9 mg/kg) entraînant une toxicité médullaire et générale chez le rongeur (9 mg/kg > 600 fois la dose maximale administrée à l'humain).

Contamination

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : le patient doit utiliser les toilettes plutôt que les urinoirs. Il faut tirer la chasse d'eau plusieurs fois après avoir utilisé les toilettes. Lorsque du sang ou de l'urine se répand accidentellement sur des vêtements, ceux-ci doivent être lavés séparément ou être entreposés de 1 à 2 semaines afin de tenir compte de la désintégration radioactive.

Des précautions particulières, telles que le cathétérisme vésical, doivent être prises à la suite de l'administration du produit à des patients incontinents afin de réduire les risques de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement de ces derniers.

Populations et cas particuliers

Grossesse

Le pouvoir tératogène du sestamibi marqué au technétium-99m et ses effets potentiels sur la reproduction n'ont pas fait l'objet d'études chez les animaux. De plus, on ignore si l'administration de ce produit durant la grossesse peut altérer la capacité de reproduction ou

causer du tort au fœtus. Aucune étude n'ayant été menée chez la femme enceinte, le sestamibi marqué au technétium-99m ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Idéalement, les examens à l'aide d'agents radiopharmaceutiques doivent être effectués au cours des dix premiers jours après le début des règles chez les femmes en âge de procréer, en particulier s'il s'agit d'une exploration non urgente.

Allaitement

Le technétium Tc-99m est excrété dans le lait maternel, mais on ignore s'il en va de même du sestamibi marqué au technétium-99m. Par conséquent, les mères qui reçoivent cet agent ne doivent pas donner le sein mais utiliser plutôt une formule pour bébés.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du sestamibi marqué au technétium-99m n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des cas d'absorption de sestamibi marqué au technétium-99m par les parathyroïdes ont été rapportés dans la littérature.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du sestamibi marqué au technétium-99m ont été évalués chez 3 741 adultes ayant reçu le produit dans le cadre d'essais cliniques. Parmi ces patients, 3 068 sujets (77 % de sexe masculin, 22 % de sexe féminin et 0,7 % de sexe non précisé) faisaient partie d'essais cliniques sur l'exploration cardiaque, tandis que les 673 restants (toutes des femmes) prenaient part à des essais sur la scintigraphie du sein. Des cas d'angine, de douleur thoracique et de décès ont été observés dans les essais d'imagerie cardiaque. Le tableau 4 ci-après présente les effets indésirables signalés à une fréquence 0,5 % par les patients ayant reçu du sestamibi marqué au technétium-99m lors de ces essais.

Tableau 4 — Exemples d’effets indésirables signalés pour ≥ 0,5 % des patients ayant reçu du sestamibi marqué au technétium-99m dans le cadre d’essais cliniques sur l’imagerie cardiaque ou la scintigraphie mammaire*.

Effets indésirables	Scintigraphie mammaire	Imagerie cardiaque		
	Femmes n = 673	Femmes n = 685	Hommes n = 2 361	Total n = 3 046
Céphalées	11 (1,6 %)	2 (0,3 %)	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)
Douleur thoracique/angine	0 (0 %)	18 (2,6 %)	46 (1,9 %)	64 (2,1 %)
Modifications du segment ST	0 (0 %)	11 (1,6 %)	29 (1,2 %)	40 (1,3 %)
Nausées	4 (0,6 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Altération du goût	129 (19,2 %)	60 (8,8 %)	157 (6,6 %)	217 (7,1 %)
Parosmie	8 (1,2 %)	6 (0,9 %)	10 (0,4 %)	16 (0,5 %)

* Exclusion faite des 22 patients dont le sexe n’a pas été consigné.

Parmi les sujets ayant pris part aux essais cliniques sur la scintigraphie mammaire, 12 patientes (1,7 %) se sont plaintes de douleurs au niveau des seins. Chez 11 d’entre elles, il semble que ces douleurs aient été associées à la biopsie ou à l’intervention chirurgicale.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez ≤ 0,5 % des patients : signes et symptômes évocateurs de convulsions survenant peu après l’administration du produit, arthrite transitoire, angio-œdème, arythmie, étourdissements, syncope, vomissements, douleurs abdominales, prurit, éruptions cutanées, urticaire, réactions d’hypersensibilité graves caractérisées par de la dyspnée, une hypotension, de la bradycardie, de l’asthénie et des vomissements dans les deux heures suivant la seconde injection de sestamibi marqué au technétium-99m. Quelques cas de bouffées vasomotrices, d’œdème, d’inflammation au site d’injection, de xérostomie, de fièvre et de fatigue ont également été attribués à l’administration du produit.

Il faut remarquer que les effets indésirables mentionnés ci-dessus concernant les essais cliniques sur la scintigraphie mammaire ne sont présentés qu’à titre indicatif sur l’innocuité du produit ; DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi n’est pas indiqué pour la scintigraphie du sein.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

L’intervalle posologique recommandé chez le patient de poids moyen (70 kg) est de 370 à 1 110 MBq (10 à 30 mCi) par voie intraveineuse.

Administration

La dose du patient doit être mesurée immédiatement avant l’administration à l’aide d’un système approprié d’étalonnage de la radioactivité. La pureté radiochimique du composé doit également être vérifiée avant l’administration. Ne pas utiliser si la pureté radiochimique est inférieure à 90 %.

Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut vérifier à l'oeil nu tout produit destiné à l'administration par voie parentérale avant son utilisation, afin de détecter la présence de particules ou un changement de couleur.

Conserver à une température de 2 à 25 °C avant la reconstitution et de 15 à 25 °C après la reconstitution.

Directives pour la préparation et l'usage

Pour préparer le sestamibi marqué au technétium-99m à partir de la *Trousse pour la préparation du sestamibi injectable marqué au technétium-99m*, effectuer chacune des étapes suivantes de manière aseptique.

- a. Avant d'ajouter le Per technétate de Sodium Tc 99m Injectable au contenu de la fiole, vérifier soigneusement que celle-ci ne présente ni fissure ni altération d'aucune sorte. Dans le cas contraire, ne pas l'utiliser.
- b. Porter des gants imperméables à l'eau durant la préparation. Retirer le disque de plastique de la fiole et désinfecter le bouchon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- c. Placer la fiole dans une enceinte blindée appropriée munie d'un bouchon adéquat.
- d. Dans une seringue stérile blindée, prélever aseptiquement environ 1 à 3 ml (5,6 GBq [150 mCi] maximum) de Per technétate de Sodium Tc 99m Injectable stérile, apyrogène et exempt d'agent de conservation.
- e. Introduire le Per technétate de Sodium Tc 99m Injectable de manière aseptique dans la fiole préalablement blindée. Avant de retirer l'aiguille, aspirer un volume d'air égal au volume de solution injecté, afin que la pression interne soit en équilibre avec la pression atmosphérique.
- f. Agiter vigoureusement le tout d'un rapide mouvement de va-et-vient répété 5 à 10 fois.
- g. Retirer la fiole de son blindage et l'introduire à la verticale dans un bain d'eau bouillante pendant 10 minutes, à partir du moment où l'eau se remet à bouillir. Prendre garde à ce que l'eau bouillante n'entre en contact avec le sceau d'aluminium.
- h. Retirer la fiole du bain-marie, la placer dans le contenant blindé et la laisser refroidir pendant 15 minutes.
- i. Avant de l'injecter, et en utilisant un blindage approprié, vérifier que la solution reconstituée est exempte de particules en suspension et qu'elle n'a pas changé de couleur.
- j. Inscrire les renseignements pertinents sur une étiquette d'identification des produits radioactifs et l'appliquer sur le contenant blindé dans lequel se trouve la fiole.

- k. Retirer de manière aseptique la quantité de produit à utiliser dans les six (6) heures et conserver le reste de la solution reconstituée à une température de 15 à 25 °C. La fiole ne contient aucun agent de conservation.

REMARQUE : Toute fiole renfermant un produit radioactif est susceptible de se fissurer sous l'effet de la chaleur, ce qui entraîne un risque important de contamination.

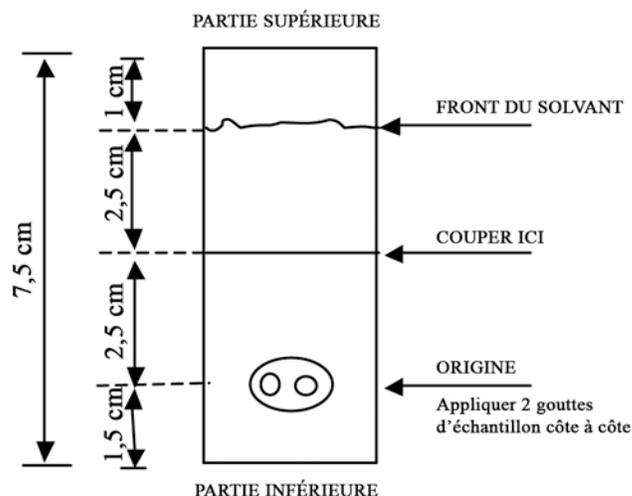
Détermination de la pureté radiochimique du sestamibi marqué au technétium-99m

1. Se procurer une plaque à chromatographie sur couche mince (CCM) Baker-Flex n° 1 B-F en plastique, enduite d'oxyde d'aluminium et préalablement coupée de 2,5 cm sur 7,5 cm.
2. Faire sécher la plaque à 100 °C pendant une heure et la placer ensuite dans un dessiccateur. Ne retirer la plaque du dessiccateur qu'au moment de l'utilisation.
3. À l'aide d'une seringue de 1 ml munie d'une aiguille de calibre 22 à 26, déposer une goutte d'éthanol* à 1,5 cm du bord inférieur de la plaque. Ne pas attendre que la goutte sèche avant de passer à l'étape suivante.
4. Déposer deux (2) gouttes de solution de sestamibi marqué au technétium-99m côte à côte par-dessus la goutte d'éthanol*. Replacer la plaque dans le dessiccateur et l'y laisser suffisamment longtemps pour que l'échantillon soit sec (généralement 15 minutes).
5. Préparation de la chambre à chromatographie : verser suffisamment d'éthanol* dans la chambre pour obtenir une hauteur de solvant de 3 à 4 mm. Couvrir la chambre et laisser les vapeurs s'équilibrer pendant environ 10 minutes.
6. Développer la plaque de CCM dans la cuve couverte en laissant le front de solvant migrer jusqu'à 5 cm du point d'application de l'échantillon.
7. Couper la plaque à 4 cm du bord inférieur et mesurer l'activité du T-99m de chaque partie à l'aide d'un détecteur approprié.
8. Le pourcentage de ^{99m}Tc-sestamibi se calcule de la manière suivante :

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc Sestamibi} = \frac{\mu\text{Ci Top Piece}}{\mu\text{Ci Both Pieces}} \times 100$$

9. La dose doit contenir \geq 90 % de ^{99m}Tc-sestamibi. Ne pas utiliser si la pureté radiochimique est inférieure à 90 %.

* La teneur de l'éthanol utilisé doit être de 95 % ou plus. La teneur de l'éthanol absolu (99 %) devrait demeurer \geq 95 % pendant une semaine après l'ouverture du contenant si ce dernier est fermé hermétiquement et conservé dans un endroit frais.



MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le sestamibi marqué au technétium-99m est un complexe cationique de technétium Tc-99m qui s'accumule dans le tissu myocardique viable de manière proportionnelle au débit sanguin régional, de façon semblable au chlorure de thallium (²⁰¹TlCl).

D'après les expériences croisées menées chez les animaux avec du chlorure de thallium (²⁰¹TlCl) et du sestamibi marqué au technétium-99m, la distribution du sestamibi marqué au technétium-99m dans le myocarde présente une bonne corrélation avec la perfusion myocardique régionale.

Les images scintigraphiques obtenues chez l'animal et chez l'homme après administration intraveineuse de sestamibi marqué au technétium-99m sont comparables à celles obtenues avec le chlorure de thallium (²⁰¹TlCl), dans le tissu myocardique normal et infarci.

La clairance du sestamibi marqué au technétium-99m s'effectue principalement par le système hépatobiliaire. L'activité accumulée dans la vésicule biliaire apparaît dans les intestins moins d'une heure après l'injection. Vingt-sept pour cent de la dose injectée est excrétée dans l'urine et environ 33 % se retrouve dans les fèces au bout de 48 heures. Il semble que l'agent soit excrété sans avoir subi de métabolisme.

L'activité pulmonaire est négligeable, même immédiatement après l'injection. Des études portant sur la clairance du sang montrent que la composante à l'élimination rapide disparaît avec une demi-vie de 4,3 minutes au repos et de 1,6 minute à l'effort. Cinq minutes après l'injection, il ne reste plus qu'environ 8 % de la dose injectée de produit dans la circulation. La demi-vie myocardique est d'environ 7 heures après l'injection, au repos comme à l'effort. La demi-vie hépatique est quant à elle d'environ 35 minutes, au repos comme à l'effort. Le moment idéal pour l'acquisition des images dépend du meilleur compromis entre le taux de comptage au niveau cardiaque et la captation du traceur par les organes environnants. Comme rien n'indique l'existence d'une redistribution myocardique, l'acquisition des images peut être différée.

Le taux de fixation par le myocarde, qui dépend du débit coronarien, est de 1,5 % de la dose injectée à l'effort et de 1,2 % de la dose injectée au repos. D'après les études menées chez l'animal, l'inhibition de la pompe à sodium n'entrave pas la fixation du produit.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le tableau 5 présente une estimation de la dose de rayonnement absorbée par divers organes et tissus chez un patient type de 70 kg après une injection intraveineuse de 1 110 MBq (30 mCi) de sestamibi marqué au technétium-99m.

Tableau 5 — Doses estimées de rayonnement absorbé par divers organes et tissus après administration intraveineuse de sestamibi marqué au technétium-99m.

AU REPOS				
Organe	2,0 heures après la miction		4,8 heures après la miction	
	rad/30 mCi	mGy/1 110 MBq	rad/30 mCi	mGy/1 110 MBq
Seins	0,2	2,0	0,2	1,9
Paroi de la vésicule biliaire	2,0	20,0	2,0	20,0
Intestin grêle	3,0	30,0	3,0	30,0
Paroi du côlon ascendant	5,4	55,5	5,4	55,5
Paroi du côlon descendant	3,9	40,0	4,2	41,1
Paroi de l'estomac	0,6	6,1	0,6	5,8
Paroi myocardique	0,5	5,1	0,5	4,9
Reins	2,0	20,0	2,0	20,0
Foie	0,6	5,8	0,6	5,7
Poumons	0,3	2,8	0,3	2,7
Surfaces osseuses	0,7	6,8	0,7	6,4
Thyroïde	0,7	7,0	0,7	6,8
Ovaires	1,5	15,5	1,6	15,5
Testicules	0,3	3,4	0,4	3,9
Moelle rouge	0,5	5,1	0,5	5,0
Paroi de la vessie	2,0	20,0	4,2	41,1
Organisme entier	0,5	4,8	0,5	4,8
	rem/30 mCi	mSv/1 110 MBq	rem/30 mCi	mSV/1 110 MBq
Dose équivalente efficace	1,5	15,5	1,7	16,7
À L'EFFORT				
Organe	2,0 heures après la miction		4,8 heures après la miction	
	rad/30 mCi	mGy/1 110 MBq	rad/30 mCi	mGy/1 110 MBq
Seins	0,2	2,0	0,2	1,8
Paroi de la vésicule biliaire	2,8	28,9	2,8	27,8
Intestin grêle	2,4	24,4	2,4	24,4
Paroi du côlon ascendant	4,5	44,4	4,5	44,4
Paroi du côlon descendant	3,3	32,3	3,3	32,2
Paroi de l'estomac	0,5	5,3	0,5	5,2
Paroi myocardique	0,5	5,6	0,5	5,3
Reins	1,7	16,7	1,7	16,7
Foie	0,4	4,2	0,4	4,1
Poumons	0,3	2,6	0,2	2,4
Surfaces osseuses	0,6	6,2	0,6	6,0
Thyroïde	0,3	2,7	0,2	2,4
Ovaires	1,2	12,2	1,3	13,3
Testicules	0,3	3,1	0,3	3,4
Moelle rouge	0,5	4,6	0,5	4,4
Paroi de la vessie	1,5	15,5	3,0	30,0
Organisme entier	0,4	4,2	0,4	4,2
	rem/30 mCi	mSv/1 110 MBq	rem/30 mCi	mSV/1 110 MBq
Dose équivalente efficace	1,3	13,3	1,4	14,4

Stabin, M., July, 1990, Oak Ridge Associated Universities, P.O. Box 117, Oak Ridge, TN 37831, (423) 576-3449.

ÉTUDE DE BIODISTRIBUTION COMPARATIVE CHEZ L'ANIMAL

L'objectif de cette étude est de comparer la biodistribution de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi avec celle de Cardiolite^{MD} chez le rat, étant donné que DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi est une version générique de Cardiolite^{MD} (Lantheus Medical Imaging).

Dose

Chaque rat a reçu une dose de 50 μ Ci.

Reconstitution des fioles

Une fiole de chaque produit a été reconstituée par l'ajout de 25 mCi de Tc-99m dans 3 ml de soluté physiologique salin. Environ 1,0 mCi de chaque produit reconstitué a ensuite été dilué dans 9,9 ml de soluté physiologique salin.

Méthodologie

Une fois dilué, chaque produit radiopharmaceutique reconstitué a été administré à des rats mâles Sprague-Dawley (28 animaux par préparation pour le comptage après 1 heure et 14 animaux par préparation pour le comptage après 6 heures) par injection dans la veine de la queue (0,5 ml par animal). Les animaux ont été sacrifiés par asphyxie au CO₂ une et six heures après l'administration des produits radiopharmaceutiques. Des prélèvements sanguins ont été effectués par ponction cardiaque immédiatement après le sacrifice des animaux, après quoi ceux-ci ont été disséqués afin d'isoler les organes et tissus devant faire l'objet d'un dosage radiométrique. A cet effet, les tissus disséqués ont été rincés à l'eau courante, puis asséchés sommairement à l'aide d'un buvard et pesés avant d'être introduits dans des tubes pour comptage du Tc-99m par compteur gamma.

Comparaison de la biodistribution

Comme le montrent les tableaux 6 et 7, la biodistribution (pourcentage de la dose injectée par gramme de tissu) des deux composés observée une heure et six heures après l'administration est comparable dans tous les organes. En effet, aucune différence significative n'a été observée entre la distribution de Cardiolite^{MD} et celle de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi une heure après l'administration des produits. À t = 6 h cependant (tableau 7), les concentrations hépatique et rénale de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi sont légèrement plus élevées (0,01 % ; $p = 0,018$ et 0,09 % ; $p = 0,004$ respectivement) que celles de Cardiolite^{MD}. Aucune autre différence statistiquement significative n'a toutefois été observée.

Tableau 6 — Biodistribution comparative de Cardiolite^{MD} et de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi 1 heure après l'administration chez le rat.

	Moyenne Cardiolite ^{MD} % DI/g	Moyenne DRAXIMAGE ^{MD} Sestamibi % DI/g	Différence entre les moyennes	LI IC95 %	LS IC95 %	p
Sang	0,018	0,015	0,002	-0,000	0,005	0,054
Foie	0,281	0,291	-0,010	-0,033	0,052	0,657
Reins	1,732	1,817	-0,085	-0,124	0,295	0,417
Estomac	0,334	0,315	0,018	-0,051	0,087	0,598
Intestins	1,256	1,235	0,021	-0,160	0,201	0,821
Muscles	0,437	0,480	-0,043	-0,017	0,103	0,154
Thyroïde	0,439	0,491	-0,052	-0,017	0,122	0,139
Rate	0,463	0,491	-0,028	-0,051	0,107	0,481
Poumons	0,229	0,242	-0,013	-0,015	0,042	0,346
Cœur	2,010	2,134	-0,124	-0,083	0,331	0,236

DI : Dose Injectée LI : Limite Inférieure LS : Limite Supérieure IC : Intervalle de Confiance

Tableau 7 — Biodistribution comparative de Cardiolite^{MD} et de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi 6 heures après l'administration chez le rat.

	Moyenne Cardiolite ^{MD} % DI/g	Moyenne DRAXIMAGE ^{MD} Sestamibi % DI/g	Différence entre les moyennes	LI IC95 %	LS IC95 %	p
Sang	0,004	0,005	0,000	-0,001	0,001	0,543
Foie	0,062	0,072	-0,010	0,002	0,018	0,018
Reins	0,526	0,612	-0,086	0,030	0,142	0,004
Estomac	0,198	0,167	0,031	-0,014	0,076	0,170
Intestins	2,104	2,121	-0,017	-0,192	0,226	0,869
Muscles	0,528	0,509	0,019	-0,043	0,081	0,534
Thyroïde	0,459	0,475	-0,016	-0,045	0,077	0,587
Rate	0,077	0,081	-0,004	-0,001	0,009	0,114
Poumons	0,099	0,098	0,001	-0,017	0,019	0,908
Cœur	1,710	1,824	-0,114	-0,004	0,232	0,057

DI : Dose Injectée LI : Limite Inférieure LS : Limite Supérieure IC : Intervalle de Confiance

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant la lyophilisation du contenu, le pH est de 5,3 à 5,9. Le contenu lyophilisé de la fiole est sous atmosphère d'azote. Conserver le produit à une température de 2 à 25 °C avant la reconstitution et de 15 à 25 °C après la reconstitution. Protéger de la lumière. Le sestamibi marqué au technétium-99m ne contient aucun agent de conservation.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme dans le cas de tout autre produit radioactif, il faut veiller à limiter l'exposition des patients aux rayonnements, dans la mesure où ces précautions sont compatibles avec le traitement qu'ils reçoivent. Il faut également veiller à limiter l'exposition du personnel hospitalier aux rayonnements.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La trousse DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi pour la préparation du sestamibi injectable marqué au technétium-99m est offerte en formats de deux (2), cinq (5), ou dix (10) fioles de 10 ml de réactifs stériles apyrogènes.

Chaque trousse de deux (2), cinq (5) et dix (10) fioles contient un (1) feuillet et respectivement six (6), dix (10) et vingt (20) étiquettes d'identification et de mise en garde contre les radiations.

Chaque fiole de 10 ml de mélange lyophilisé stérile et apyrogène contient les ingrédients suivants :

Tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxyisobutylisonitrile)cuivre(I)	1,0 mg
Chlorure stanneux dihydraté, minimum (SnCl ₂ •2 H ₂ O)	0,025 mg
Citrate de sodium dihydraté	2,6 mg
Étain total, maximum (SnCl ₂ •2 H ₂ O)	0,086 mg
Chlorhydrate de L-cystéine monohydraté	1,0 mg
Mannitol	20 mg

Avant la lyophilisation du contenu, le pH est de 5,3 à 5,9. Le contenu lyophilisé de chaque fiole est sous atmosphère d'azote.

Ce médicament à usage diagnostique s'administre par injection intraveineuse après reconstitution avec du Pertechnétate de Sodium Tc 99m Injectable stérile, apyrogène et exempt d'agent oxydant. Le pH de la solution reconstituée est de 5,5 (entre 5,0 et 6,0). Ce produit ne contient pas d'agent de conservation bactériostatique.

La structure exacte du complexe de technétium formé est ^{99m}Tc[MIBI]₆⁺, où MIBI désigne le 2-méthoxyisobutylisonitrile.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante : Tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxyisobutylisonitrile) cuivre (I)

Dénominations systématiques : Tétrafluoroborate de tétrakis (1-isocyano-2-méthoxy-2-méthylpropyl)cuivre (I)

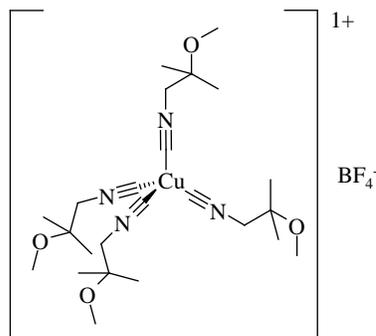
Tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxyisobutylisonitrile) cuivre (I)

Tétrafluoroborate de tétrakis (1-isocyano-2-méthoxy-2-méthylpropane)cuivre (I)

Propane, 1-isocyano-2-methoxy-2-methyl-, copper complex tetrafluoroborate

Formule et masse moléculaires : $\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO})_4\text{BF}_4$ 602,98 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Poudre solide blanche légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et dans l'éthanol, très soluble dans le dichlorométhane, le chloroforme et l'acétone.

Caractéristiques du produit

Caractéristiques physiques

Le technétium Tc 99m se désintègre par transition isomérique et a une demi-vie physique de 6,02 heures². Les photons qui sont utiles pour la détection et la scintigraphie sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 — Données relatives au principal rayonnement.

Rayonnement	Désintégration (% moyen)	Énergie moyenne (keV)
Gamma-2	89,07	140,5

Emission de rayons

La constante spécifique de rayonnement gamma du technétium Tc-99m est de 5,4 microcoulombs/kg-MBq-h (0,78 R/mCi-h) à une distance de 1 cm. L'épaisseur de l'écran de plomb (Pb) correspondant à la première valeur de demi-atténuation est de 0,017 cm. Le tableau 2 indique une série de valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide à travers des écrans de Pb interposés d'épaisseurs différentes. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 0,25 cm, permettra de réduire les émissions radioactives d'un facteur d'environ 1 000 et, par conséquent, facilitera le contrôle de l'exposition au rayonnement du technétium Tc 99m, dont la dose utilisée est de l'ordre du mégabecquerel (millicurie).

Tableau 2 — Atténuation du rayonnement par un écran de plomb.

Épaisseur de l'écran de plomb (cm)	Coefficient d'atténuation
0,017	0,5
0,08	10 ⁻¹
0,16	10 ⁻²
0,25	10 ⁻³
0,33	10 ⁻⁴

Le tableau 3 présente la fraction résiduelle de radioactivité à différents intervalles après l'étalonnage, afin de permettre une correction de ces valeurs de radioactivité en fonction de la désintégration physique du radionucléide.

² Kocher, David C., Radioactive Decay Data Tables, DEO/TIC-11026, 108(1981).

Tableau 3 — Désintégration physique du technétium ^{99m}Tc (Demi-vie de 6,02 h).

Temps (h)	Fraction résiduelle
0*	1,000
1	0,891
2	0,794
3	0,708
4	0,631
5	0,562
6	0,501
7	0,447
8	0,398
9	0,355
10	0,316
11	0,282
12	0,251

* Au moment de l'étalonnage.

ESSAIS CLINIQUES

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi est un complexe cationique de technétium ^{99m}Tc qui s'accumule dans le tissu myocardique viable de manière proportionnelle au débit sanguin régional, de façon semblable au chlorure de thallium (²⁰¹TlCl).

D'après les expériences croisées menées chez les animaux avec du chlorure de thallium (²⁰¹TlCl) et du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi, la distribution du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi dans le myocarde présente une bonne corrélation avec la perfusion myocardique régionale.

Les images scintigraphiques obtenues chez l'animal et chez l'homme après administration intraveineuse de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi sont comparables à celles obtenues avec le chlorure de thallium (²⁰¹TlCl), peu importe si le tissu myocardique est normal ou infarci.

La clairance du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi s'effectue principalement par le système hépatobiliaire. L'activité accumulée dans la vésicule biliaire apparaît dans les intestins moins d'une heure après l'injection. Vingt-sept pour cent de la dose injectée est excrétée dans l'urine et environ 33 % se retrouve dans les fèces au bout de 48 heures. Il semble que l'agent soit excrété sans avoir subi de métabolisme.

L'activité pulmonaire est négligeable, même immédiatement après l'injection. Des études portant sur la clairance du sang montrent que la composante à élimination rapide disparaît, avec une demi-vie de 4,3 minutes au repos et de 1,6 minute à l'effort. Cinq minutes après l'injection, il

reste environ 8 % de la dose injectée de produit dans la circulation. La demi-vie myocardique est d'environ 7 heures après l'injection, au repos comme à l'effort. La demi-vie hépatique est quant à elle d'environ 35 minutes, au repos comme à l'effort également. Le moment idéal pour l'acquisition des images dépend du meilleur compromis entre le taux de comptage au niveau cardiaque et la fixation du traceur par les organes environnants. Comme rien n'indique l'existence d'une redistribution myocardique, l'acquisition des images peut alors être différée.

Le taux de fixation par le myocarde, qui dépend du débit coronarien, est de 1,5 % de la dose injectée à l'effort et de 1,2 % de la dose injectée au repos. D'après les études menées chez l'animal, l'inhibition de la pompe à sodium n'entrave pas la fixation du produit.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'études menées chez des souris, des rats et des chiens des deux sexes, ainsi que d'études à doses répétées au cours desquelles il a été administré pendant 28 jours à des rats et à des chiens de chaque sexe. Les résultats de ces études montrent que dans les conditions d'utilisation clinique prévues, le technétium (^{99m}Tc)-sestamibi peut être administré sans danger chez l'être humain. Le produit de la trousse n'a entraîné de toxicité aiguë qu'à des doses équivalant à environ 150 fois la dose maximale administrée chez l'être humain. De plus, au cours des études à doses répétées, l'administration de 28 doses quotidiennes consécutives 150 fois supérieures à la dose unique maximale administrée chez l'être humain n'a produit qu'une irritation locale et une toxicité générale minimales. Enfin, aucune anomalie touchant un organe en particulier n'a été observée à la fin de ces études lors d'examen pathologiques approfondis.

RÉFÉRENCES

1. Monographie canadienne de Cardiolite^{MD} (trousse pour la préparation de technétium (^{99m}Tc)-sestamibi injectable). Date d'autorisation : 11 décembre 2008. (Fabricant : Lantheus Medical Imaging, N. Billerica, MA, 01862, USA; Distributeur : Lantheus MI Canada, Inc., 1111, boulevard Frederik-Philips, Montréal, QC, Canada).
2. Kocher, David C., Radioactive Decay Data Tables, DOE/TIC-11026, 108(1981).
3. Stabin, M., July, 1990, Oak Ridge Associated Universities, P.O. Box 117, Oak Ridge, TN 37831, (423) 576-3449.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi (Trousse pour la préparation du sestamibi injectable marqué au technétium-99m)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi est employé pour :

- évaluer l'état de la circulation sanguine du cœur;
- vérifier si le muscle cardiaque présente des lésions dues à un apport insuffisant de sang au cœur;
- usage à des fins diagnostiques uniquement.

Les effets de ce médicament :

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi est un médicament qui renferme un ingrédient médicinal radioactif. Après vous avoir injecté DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi, votre médecin pendra une image scintigraphique (scan) de l'organe concerné (le cœur). La zone dans laquelle le composé radioactif se sera accumulé apparaîtra sur le scan, ce qui aidera le médecin à effectuer son diagnostic.

Les contre-indications à l'emploi de ce médicament :

Aucune contre-indication n'est connue.

L'ingrédient médicinal est :

Le tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxyisobutylisonitrile) cuivre(I).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi ne contient aucun ingrédient non médicinal.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être employés que par des professionnels de la santé qui possèdent les compétences appropriées pour l'utilisation de substances radioactives d'ordonnance chez l'être humain.

Les mesures suivantes doivent être appliquées jusqu'à 12 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique : le patient doit utiliser les toilettes plutôt que les urinoirs. Il faut tirer la chasse d'eau plusieurs fois après avoir utilisé les toilettes. Lorsque du sang ou de l'urine se répand accidentellement sur des vêtements, ceux-ci doivent être lavés séparément ou être entreposés de 1 à 2 semaines afin de tenir compte de la désintégration radioactive.

Des précautions particulières, telles que le cathétérisme vésical, doivent être prises à la suite de l'administration du produit à des patients incontinents afin de réduire les risques de contamination radioactive des vêtements, de la literie et de l'environnement de ces derniers.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi vous sera administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience en matière d'utilisation des produits radiopharmaceutiques.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'altération du goût et de l'odorat, et la sécheresse buccale. Ce sont des effets habituellement bénins. Quoique plus rares, des céphalées peuvent également survenir.

Les effets indésirables sérieux sont rares ; ceux-ci comprennent la douleur thoracique, une variation de la fréquence cardiaque, des douleurs articulaires, des convulsions et l'hypersensibilité, une réaction allergique rare caractérisée par de l'essoufflement, une hypotension, un ralentissement de la fréquence cardiaque, de la faiblesse et des vomissements survenant moins de deux heures après la seconde injection de Sestamibi marqué au technétium-99m. Si une telle réaction se produit, votre médecin devra en être informé afin de maîtriser la situation.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur thoracique / angine			√
	Modifications du segment ST (variation de la fréquence cardiaque)			√
	Altération du goût	√		
Rare	Maux de tête	√		
	Nausées	√		
	Parosmie (altération de l'odorat)	√		
	Signes et symptômes évocateurs de convulsions			√
	Arthrite transitoire (douleurs articulaires)		√	
	Angioedème (enflure du visage et des lèvres)			√
	Arythmie (variation des battements cardiaques)			√
	Étourdissements	√		
	Syncope (hypotension)			√
	Vomissements	√		
	Douleur abdominale	√		
	Prurit (démangeaisons)		√	
	Éruptions cutanées			√
	Urticaire			√
	Réaction d'hypersensibilité, caractérisée par			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	une dyspnée, une hypotension, de la bradycardie, de l'asthénie et des vomissements survenant dans les deux heures suivants une deuxième injection de sestamibi marqué au technétium-99m (Réaction allergique comprenant de l'essoufflement, un ralentissement des battements cardiaques, de la faiblesse et des vomissements)			
	Bouffées vasomotrices	√		
	Œdème	√		
	Inflammation au point d'injection	√		
	Sécheresse buccale	√		
	Fièvre	√		
	Fatigue	√		
	Tout autre symptôme		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DRAXIMAGE^{MD} Sestamibi, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345

Télécopieur sans frais : (866) 678-6789

Par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant :

Centre nationale des EI

Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (ON) K1A 0K9

***REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé
Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin
ou votre pharmacien.***

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.draximage.com>

ou en communiquant avec le promoteur, Jubilant DraxImage Inc,

au : 1 (888) 633-5343.

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Jubilant DraxImage Inc.

16751, Route Trans-Canada

Kirkland (QC)

Canada H9H 4J4

Date de révision: le 5 août 2011