

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

*exametazime***CERESTAB 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique**

B/2 flacons en verre de 5 mg de poudre (CIP : 34009 562 357 9 7)

B/5 flacons en verre de 5 mg de poudre (CIP : 34009 562 358 5 8)

CERETEC 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique

B/1 flacon en verre de 5 mg de poudre (CIP : 34009 556 177 2 3)

B/2 flacons en verre de 5 mg de poudre (CIP : 34009 556 178 9 1)

B/5 flacons en verre de 5 mg de poudre (CIP : 34009 556 179 5 2)

Laboratoire GE HEALTHCARE SAS

Code ATC	CERESTAB et CERETEC V09AA01 (radiopharmaceutique à usage diagnostique pour le système nerveux central) CERETEC V09HA02 (radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection d'infection et d'inflammation)
Motifs de l'examen	CERESTAB et CERETEC: <u>Reformulation du libellé des indications chez l'adulte</u> en neurologie. CERETEC : <u>Extension d'indication en pédiatrie</u> dans toutes ces indications, à la fois en neurologie et dans les maladies infectieuses et inflammatoires.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées ¹	CERESTAB et CERETEC (reformulation du libellé en neurologie) [...] Neurologie ² : Le Technetium exametazime-(99mTc) est utilisé pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) pour la détection des anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux. Les indications suivantes sont suffisamment documentées: évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences

¹ Les libellés complets des indications AMM de CERESTAB et CERETEC sont présentés dans le tableau face/face en annexe.

² A noter que CERETEC a également l'AMM dans la scintigraphie avec marquage in vitro des leucocytes pour le diagnostic des maladies inflammatoires ou infectieuses (cf. RCP en annexe). Ces indications ne sont pas concernées par le présent avis.

	dégénératives). • latéralisation et localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes des épilepsies partielles explorées au stade ictal; • évaluation des patients en cas de maladies cérébrovasculaires : déficit neurologique aigu non expliqué par IRM ou TDM ; évaluation et pronostic d'un accident vasculaire cérébral ; • aide au diagnostic de mort cérébrale. • évaluation de lésions cérébrales post-traumatiques. CERETEC (extension des indications en pédiatrie) « Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate (99mTc) de sodium, la solution d'exametazime technetée (99mTc) est indiquée chez les adultes, les enfants et les adolescents en [neurologie] et [dans les maladies infectieuses ou inflammatoires] ».
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>CERESTAB</u> 03/05/2000 : date initiale d'AMM (procédure nationale) 22/05/2018 : rectificatif d'AMM modifiant le libellé dans l'indication en neurologie (objet de cet avis) <u>CERETEC</u> 07/12/1987 : date initiale d'AMM (procédure nationale) 08/08/1996 : extension d'indication dans le diagnostic des maladies infectieuses ou inflammatoires. 22/05/2018 : rectificatif d'AMM modifiant le libellé dans l'indication en neurologie et extension d'indication en pédiatrie (objet de cet avis).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet.	
Conditions actuelles de prise en charge	☐ Sécurité Sociale ☒ Collectivités	
Classification ATC	V	Divers
	V09	Radiopharmaceutique à usage diagnostique
	V09A	Système nerveux central
	V09AA	Composés à base de Technetium (^{99m} Tc)
	V09AA01	Technetium (^{99m} Tc) exametazime
	V09H	Détection de l'inflammation et de l'infection
	V09HA	Composés à base de Technetium (^{99m} Tc)
	V09HA02	Technetium (^{99m} Tc) exametazime

02 CONTEXTE

Les spécialités CERETEC et CERESTAB sont des préparations radiopharmaceutiques à usage diagnostique à base d'exametazime (marquée avant emploi au ^{99m}Tc) et inscrits aux collectivités respectivement depuis 1994 et 2000. Ces deux spécialités sont actuellement indiquées chez l'adulte avec une indication commune dans le diagnostic des atteintes cérébrales en neurologie et des indications supplémentaires pour CERETEC dans le diagnostic des maladies infectieuses et inflammatoires après marquage in vitro des leucocytes à l'exametazime-(^{99m}Tc) :

- « détection des foyers infectieux ostéomyélites (sans et avec ostéosynthèse)
- diagnostic topographique et d'activité des maladies inflammatoires intestinales (maladie de Cröhn et rectocolite hémorragique) lorsque les explorations habituelles sont contre-indiquées ou mises en défaut ; diagnostic de différenciation entre lésions actives et inactives. »

Ces deux spécialités diffèrent également par la présence supplémentaire d'un stabilisant (solution de chlorure de cobalt) pour la spécialité CERESTAB. Le RCP de CERESTAB précise néanmoins que la stabilisation in vitro par le cobalt ne modifie pas de façon significative la biodistribution et donc la dosimétrie de l'exametazime-(^{99m}Tc).

Le présent dossier concerne une demande :

- de modification du libellé de RCP des spécialités CERESTAB et CERETEC dans leur indication en neurologie chez l'adulte,
- d'inscription de la spécialité CERETEC sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une extension d'indication en pédiatrie.

► **Modification du libellé en neurologie chez l'adulte (CERETEC et CERESTAB)**

La modification du libellé de RCP en neurologie chez l'adulte fait suite à une demande de l'ANSM en vue d'une harmonisation des spécialités indiquées en TEMP (tomographie par émissions monophotoniques) cérébrale. Les recommandations européennes³ et américaines⁴ sont concordantes avec ces nouveaux libellés.

► **Extension d'indication en pédiatrie (CERETEC)**

Cette extension d'indication de CERETEC chez l'enfant et l'adolescent a été validée par l'ANSM dans le cadre d'un usage bien établi. Par ailleurs, les recommandations européennes et américaines citent l'usage de l'exametazime marquée au ^{99m}Tc en pédiatrie à la fois pour la détection en neurologie des atteintes cérébrales par TEMP^{4,10} et en scintigraphie avec marquage des leucocytes pour la détection des infections et maladies inflammatoires^{5,6}.

Le laboratoire a également fourni 3 études issues de la littérature^{7,8,9} documentant l'utilisation de l'exametazime-(^{99m}Tc) dans la détection des foyers épileptogènes en pédiatrie. Ces études ne seront pas détaillées compte-tenu de leurs limites méthodologiques.

Il est à noter qu'une extension d'indication avait également été sollicitée chez l'enfant pour CERESTAB, mais n'a pas été validée en l'absence de données de stabilité du cobalt en pédiatrie.

► **Informations complémentaires**

L'administration de CERESTAB et CERETEC est associée à l'un des actes suivants :

- ACQL 003 : détection radio-isotopique préopératoire de lésion par injection transcutanée intratumorale ou péri-tumorale, avec détection radio-isotopique peropératoire.
- ACQL004 : tomoscintigraphie de perfusion cérébrale en période critique.
- ACQL008 : tomoscintigraphie de perfusion cérébrale après épreuve pharmacodynamique.
- ACQL007 : tomoscintigraphie de perfusion cérébrale sans test d'activation.
- ACQL005 : tomoscintigraphie de perfusion cérébrale avec test d'activation et quantification complexe.

Les nouveaux libellés d'indication de CERETEC et CERESTAB sont présentés dans les tableaux comparatifs en annexe.

³ Kapucu OL, Nobili F, Varrone A et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009; 36:2093-102.

⁴ American College of Radiology/Society for Pediatric Radiology. ACR-SPR Practice parameter for the performance of single photon emission computed tomography (SPECT) brain perfusion imaging, including brain death examinations. Revised 2016.

⁵ de Vries EF, Roca M, Jamar F et al. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37:842-8.

⁶ American College of Radiology/Society for Pediatric Radiology. Practice parameter for the performance of scintigraphy for inflammation and infection. Revised 2014.

⁷ Kalra V, Gulati S, Rana KS et al. Comparative utility of technetium-99m hexamethylpropylenamine oxime single photon emission computed tomography (SPECT) with anatomic neuroimaging and electroencephalography (EEG) in childhood intractable epilepsy. J Child Neurol 2001; 16:257-63.

⁸ Lee JJ, Kang WJ, Lee DS et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. Seizure 2005; 14:213-20.

⁹ Mountz JM, Patterson CM, Tamber MS et al. Pediatric Epilepsy: Neurology, Functional Imaging, and Neurosurgery. Semin Nucl Med 2017; 47:170-87.

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

CERESTAB a obtenu un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités le 13 septembre 2000 dans son indication initiale de diagnostic en neurologie, sans attribution de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

CERETEC a obtenu un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités le 19 janvier 1994 dans son indication initiale de diagnostic en neurologie. La Commission a par ailleurs précisé dans son avis que « dans le cadre de la stratégie diagnostique et thérapeutique en neurologie, l'apport de CERETEC est bien établi dans les bilans étiologiques de certaines épilepsies, pour guider la recherche des épilepsies focales notamment chez l'enfant, ou plus généralement dans le cadre du bilan pré chirurgical des épilepsies rebelles ».

L'extension d'indication de CERETEC dans le diagnostic des maladies infectieuses ou inflammatoires a également reçu un avis favorable de la Commission le 7 mai 1997 sans conclusions sur le niveau de SMR et avec une ASMR III par rapport aux médicaments de comparaison en termes de sensibilité et de spécificité ainsi que de commodité d'emploi.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Indication en neurologie chez l'adulte (CERESTAB et CERETEC)

La Commission prend acte de ces modifications pour les spécialités CERESTAB et CERETEC qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

04.2 Extension d'indication en pédiatrie (CERETEC uniquement)

4.2.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le caractère de gravité de la pathologie n'est connu qu'au terme de l'exploration par imagerie.
- ▶ CERETEC est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ L'utilisation de ce médicament doit respecter les recommandations du guide du bon usage des examens d'imagerie médicale¹⁰.

Compte tenu de l'usage bien établi et en l'absence de nouvelles données, CERETEC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CERETEC est important dans les indications de l'AMM en pédiatrie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications en pédiatrie et aux posologies de l'AMM.

4.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En pédiatrie, la Commission considère que CERETEC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

¹⁰ Société Française de Radiologie et la Société Française de Médecine Nucléaire, Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. <http://gbu.radiologie.fr/>

05 ANNEXE : TABLEAU FACE/FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

Comparaisons des versions de RCP de mars 2014 versus mai 2018.

A noter que les rubriques concernant spécifiquement les médicaments radiopharmaceutiques ne sont pas présentées, celles-ci n'étant pas susceptibles d'impacter l'avis de la Commission. Il s'agit des rubriques « 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation » ; « 11. Dosimétrie » et « 12. Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques ».

Les parties ajoutées sont **en vert**.

Les parties supprimées sont **en rouge barré**.

05.1 CERETEC

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CERETEC 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CERETEC 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...]	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...] Excipient(s) à effet notoire : Le produit après reconstitution contient du sodium : 1,77 mg/flacon. A prendre en considération chez les patients sous régime hyposodé stricte.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. ➔ Scintigraphie de perfusion cérébrale pour le diagnostic des anomalies cérébrales régionales, ➔ après la marquage in vitro des leucocytes au ^{99m}Tc : ⊕ détection des foyers infectieux ostéoarticulaires, en particulier sur prothèse. ⌚ diagnostic topographique des maladies inflammatoires intestinales (types maladie de Crôhn et rectocolite hémorragique) lorsque les explorations habituelles sont contre-indiquées ou mises en défaut ; diagnostic de différenciation entre lésions actives et inactives.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate (^{99m} Tc) de sodium, la solution d'exametazime technetée (^{99m} Tc) est indiquée chez les adultes, les enfants et les adolescents en : <u>Neurologie :</u> Le Technetium exametazime-(^{99m} Tc) est utilisé pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) pour la détection des anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux. Les indications suivantes sont suffisamment documentées: - évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives) ; - latéralisation et localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes des épilepsies partielles explorées au stade ictal ; - évaluation des patients en cas de maladies cérébrovasculaires: déficit neurologique aigu non expliqué par IRM ou TDM ; évaluation et pronostic d'un accident vasculaire cérébral ;

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
	• aide au diagnostic de mort cérébrale ; • évaluation de lésions cérébrales post-traumatiques. <u>Maladies infectieuses ou inflammatoires :</u> La cible diagnostique est les tissus ou organes où vont s'accumuler les leucocytes après marquage in vitro avec l'exametazime-^{99m}Tc): • détection des foyers infectieux ostéomyélites (sans et avec ostéosynthèse) • diagnostic topographique et d'activité des maladies inflammatoires intestinales (maladie de Cröhn et rectocolite hémorragique) lorsque les explorations habituelles sont contre-indiquées ou mises en défaut ; diagnostic de différenciation entre lésions actives et inactives.
4.2. Posologie et mode d'administration [...] Scintigraphie chez l'adulte et le sujet âgé : (I) Scintigraphie cérébrale Activité recommandée, 350 à 500 MBq La rétention cérébrale du traceur est obtenue dès 2 minutes après l'injection. En l'absence de donnée clinique chez l'enfant, l'administration d'exametazime (99mTc) est déconseillée. Dans le cas d'une étude de la perfusion en conditions basales, il est recommandé de mettre le patient au repos « neurosensoriel » pendant environ 20 minutes avant l'injection et 5 minutes après, l'acquisition d'images de l'encéphale peut alors débuter. Bien que des anomalies flagrantes de la distribution cérébrale puissent être visualisées par scintigraphie planaire, il est fortement recommandé d'utiliser la tomographie d'émission monophotonique pour optimiser les résultats de l'étude. (II) <u>Localisation in vivo des leucocytes marqués au 99m Tc</u> Activité recommandée, 200 MBq. Des images dynamiques peuvent être acquises dans les 60 premières minutes après l'injection pour établir la clairance pulmonaire et pour visualiser la migration cellulaire immédiate. Il est généralement conseillé de réaliser des images statiques entre 0,5 et 1,5 heures, 2 et 4 heures et, si nécessaire, entre 18 et 24 heures après l'injection pour détecter toute accumulation locale de l'activité. Dans ce dernier cas, la distinction entre la localisation des leucocytes et la biodistribution normale doit être faite avec soin. L'administration d'exametazime (99mTc) et de leucocytes marqués à l'exametazime (99mTc) est déconseillée chez l'enfant.	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> [...] Adulte et le sujet âgé : • (I) Scintigraphie cérébrale Activité recommandée, 555 à 1110 MBq (Habituellement de 555 à 740 MBq. Les doses > 740 MBq peuvent être injectées lors de préparation pour injection lors de la phase ictale des épilepsies. En effet les seringues sont préparées à l'avance en attente d'une crise convulsive) • (II) Localisation <i>in vivo</i> des leucocytes marqués au 99m Tc Activité recommandée, 370 à 740 MBq. <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation chez les enfants et les adolescents doit être soigneusement évaluée, en fonction

des nécessités cliniques et du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients.

L'activité à administrer chez l'enfant ou l'adolescent peut se calculer selon les recommandations de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) Paediatric Dosage Card en multipliant une activité de base au poids du patient.

Les tableaux ci-dessous donnent la dose calculée en fonction du poids corporel du patient. Les recommandations nationales sur les activités limites de références pour le diagnostic doivent être respectées.

(I) Scintigraphie cérébrale

Poids (kg)	Activité (MBq)	Poids (kg)	Activité (MBq)	Poids (kg)	Activité (MBq)
3	100,0	22	274,0	42	473,5
4	100,0	24	295,8	44	495,7
6	100,0	26	318,1	46	518,0
8	110,9	28	333,1	48	533,0
10	140,4	30	355,3	50	554,8
12	162,7	32	377,6	52-54	584,8
14	184,9	34	399,9	56-58	621,6
16	207,2	36	414,4	60-62	658,4
18	229,5	38	436,7	64-66	695,7
20	251,7	40	458,9	68	725,2

(II) Localisation in vivo des leucocytes marqués au ^{99m}Tc

Poids (kg)	Activité (MBq)	Poids (kg)	Activité (MBq)	Poids (kg)	Activité (MBq)
3	40,0	22	185,2	42	319,9
4	40,0	24	199,9	44	335,0
6	59,9	26	214,9	46	350,0
8	74,9	28	225,1	48	360,2
10	94,9	30	240,1	50	374,9
12	109,9	32	255,2	52-54	395,2
14	125,0	34	270,2	56-58	420,0
16	140,0	36	280,0	60-62	444,9
18	155,1	38	295,1	64-66	470,1
20	170,1	40	310,1	68	490,0

Normalement une seule procédure diagnostique est suffisante.

Mode d'administration

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
	Ce médicament doit être reconstitué avant d'être administré au patient. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique la rubrique 12. Neurologie : Voie intra-veineuse. Lors de la détection des foyers épileptogènes, l'injection IV doit être effectuée lors de la crise convulsive. Délai pour l'injection : le produit marqué doit être injecté dans les 30 minutes qui suivent la reconstitution. Se référer à la rubrique 6.3 Maladies infectieuses/inflammatoires : les leucocytes du patient sont marqués in vitro avec le ^{99m}Tc-exemetazine puis les leucocytes marqués sont injectés par voie intra-veineuse Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4 <u>Acquisition des images</u> (I) Scintigraphie cérébrale La rétention cérébrale du traceur est obtenue dès 2 minutes après l'injection. Dans le cas d'une étude de la perfusion en conditions basales, il est recommandé de mettre le patient au repos « neurosensoriel » pendant environ 15 - 20 minutes avant l'injection et 5 minutes après. L'acquisition d'images de l'encéphale par tomoscintigraphie débute entre 30 et 90 minutes post-IV. Les paramètres de la tomoscintigraphie dépendent de la gamma-caméra utilisée. Les recommandations de la société française de médecine nucléaire sont à respecter. Lors de la reconstruction des images une correction d'atténuation est nécessaire par algorithme type Chang ou via la carte des mu en cas de gamma-caméra hybride avec scanner. En cas de gamma-caméra hybride, la tomoscintigraphie avec scanner permettra de localiser les zones d'hypodébits sanguins cérébrales en améliorant la détection avec correction d'atténuation et de décrire les anomalies anatomiques. (II) Localisation in vivo des leucocytes marqués au ^{99m}Tc Des images dynamiques peuvent être acquises dans les 60 premières minutes après l'injection pour établir la clairance pulmonaire et pour visualiser la migration leucocytaire immédiate. Il est généralement conseillé de réaliser des images statiques entre 0,5 et 1,5 heures, 2 et 4 heures et, si nécessaire, entre 18 et 24 heures après l'injection pour détecter toute accumulation locale de l'activité. Dans ce dernier cas, la distinction entre la localisation des leucocytes et la biodistribution normale doit être faite avec soin. Des images précoces pelviennes et abdominales (1^{ère} heure) sont essentielles dans le cas de la détection des maladies inflammatoires intestinales. En cas de suspicion d'ostéomyélite ou infection de prothèse, des acquisitions tomoscintigraphiques entre 4 et 8 h post-injection et éventuellement 16 à 24 heures post-injection sont à effectuer, si possible avec scanner si caméra hybride. L'acquisition tomoscintigraphie centrée sur une région corporelle permettra de localiser plus précisément le foyer infectieux et est conseillée. En cas de gamma-caméra hybride, la

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La possibilité de survenue d'une hypersensibilité, y compris des signes ou symptômes graves d'anaphylaxie doit toujours être prise en compte. Des moyens de réanimation doivent être rapidement accessibles. Lors de la préparation des leucocytes marqués à l'examétazime-(99mTc), il est indispensable que les cellules soient débarrassées par lavage des agents de sédimentation avant d'être réinjectées au patient. En effet, les produits utilisés pour la séparation des cellules peuvent engendrer des réactions d'hypersensibilité. 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 radiations possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée.	tomoscintigraphie avec scanner permettra de localiser le/les foyers infectieux en améliorant la détection avec correction d'atténuation et de décrire les anomalies anatomiques. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques</u> 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. <u>Réinjection de leucocytes marqués avec Ceretec uniquement</u> Lors de la préparation des leucocytes marqués à l'examétazime-(99mTc), il est indispensable que les cellules soient débarrassées par lavage des agents de sédimentation avant d'être réinjectées au patient. En effet, les produits utilisés pour la séparation des cellules peuvent engendrer des réactions d'hypersensibilité. <u>Justification du bénéfice/risque individuel</u> 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 radiations possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée. <u>Chez l'enfant et l'adolescent, il est nécessaire de limiter l'exposition aux rayonnements ionisants en favorisant les examens non irradiants, en respectant les limites de doses données par l'EANM et la SFBMN, en favorisant l'examen le moins irradiant et le plus efficace en terme diagnostique.</u> <u>Insuffisance rénale et hépatique</u> Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement étudié en cas d'insuffisance rénale ou hépatique car le risque d'exposition aux radiations peut être augmenté. Aucune étude n'a été effectuée avec l'exametazime. <u>Population pédiatrique</u> Voir rubrique 4.2. L'activité à administrer chez l'enfant doit être déterminée en fonction du poids corporel et doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec l'obtention de la qualité d'image escomptée nécessaire au diagnostic. <u>Préparation du patient</u> Afin de réduire l'irradiation de la vessie, il faut recommander au patient de boire avant le début de l'examen et de vider sa vessie aussi souvent que possible, dans les heures qui suivent l'examen. Dans le cas des indications neurologiques, le patient doit éviter les excitants (alcool, boissons énergisantes, café, tabac, sport, ...) et tout traitement modifiant le débit sanguin cérébral

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
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.	(psychotropes, anxiolytiques, benzodiazépines, ...). Le patient est mis au repos 15 à 20 minutes avant l'injection. Dans l'indication de l'épilepsie, l'injection de l'exametazime pour la scintigraphie ictale est effectuée lors du contrôle de l'activité encéphalographique du patient au moment de la crise convulsive. <u>Mises en garde spécifiques</u> Selon le moment de l'administration, 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 à prendre lié au risque environnemental, voir rubrique 6.6. Après l'injection d'exametazime-^{99m}Tc : Le contact proche (< 1 mètre) avec les enfants et les femmes enceintes doit être évité pendant les 12 heures suivant l'injection.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> [...] Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un médicament radiopharmaceutique à la femme en âge de procréer, il est indispensable de s'informer de toute éventualité d'une grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude, il est important de limiter l'exposition aux rayonnements au minimum compatible avec l'obtention de l'information clinique recherchée. L'utilisation de techniques de remplacement n'utilisant pas de rayonnements ionisants doit être envisagée. Les radionucléides utilisés chez la femme enceinte délivrent également des doses de radiations au fœtus. Pendant la grossesse, seuls des examens indispensables doivent être pratiqués, lorsque le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus. <u>Allaitement</u> [...]	4.6. Grossesse et allaitement <u>Femmes en âge d'avoir des enfants</u> Lors de l'administration d'un médicament radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, il est important de s'informer sur une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur sa grossesse potentielle (si la femme n'a pas eu ses règles, si ses cycles sont très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas de rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente. <u>Grossesse</u> [...] Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Il ne faut réaliser au cours de la grossesse que les seules investigations essentielles, lorsque le bénéfice probable dépasse largement le risque encouru par la mère et le fœtus. <u>Allaitement</u> [...] Le contact rapproché avec les bébés et les enfants doit être restreint pendant les 12 premières heures.
4.8. Effets indésirables [...] Affections du système immunitaire	4.8. Effets indésirables [...] Affections congénitales, familiales et Anomalies héréditaires¹

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018	
Inconnu : Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-œdème, prurit, réaction anaphylactoïde ou choc anaphylactique. Affections du système nerveux Inconnu : Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies Affections vasculaires Inconnu : Rougeurs Affections gastro-intestinales Inconnu : Nausées, vomissements Troubles généraux et anomalies au site d'administration Inconnu : Etat asthénique (malaise, fatigue)	<u>génétiques</u> Inconnu	
	<u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u> Inconnu	Induction de cancers ¹
	<u>Affections du système immunitaire</u> Inconnu <u>Réinjection de leucocytes marqués avec Ceretec uniquement</u> Inconnu	Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-œdème, prurit, Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-œdème, prurit réaction anaphylactoïde ou choc anaphylactique.
	<u>Affections du système nerveux</u> Inconnu	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
	<u>Affections vasculaires</u> Inconnu	Rougeurs
	<u>Affections gastro-intestinales</u> Inconnu	Nausées, vomissements
	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Inconnu	Etat asthénique (ex. : 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 4,7 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 500 MBq est administrée, ces effets indésirables sont considérés comme peu probables. Déclaration des effets indésirables suspectés [...]	¹en liaison avec les radiations ionisantes 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 [...]	
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.	4.9. Surdosage En cas de surdosage lié à une erreur de dose injectée en MBq de exametazime-(^{99m}Tc), la dose absorbée par le patient doit être limitée en favorisant l'élimination du radiopharmaceutique par voie urinaire (boire abondamment) et fécales (indication à donner des laxatifs). La dose efficace doit être estimée afin d'informer le patient.	

05.2 CERESTAB

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CERESTAB 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT CERESTAB 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...]	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [...] Excipient(s) à effet notoire Le produit après reconstitution contient du sodium : 1,77 mg/flacon. A prendre en considération chez les patients sous régime hyposodé stricte.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques - Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Scintigraphie de perfusion cérébrale pour le diagnostic des anomalies cérébrales régionales.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution d'exametazime technetée (^{99m}Tc) est indiquée chez les adultes en : Neurologie : Le Technetium exametazime- (^{99m}Tc) est utilisé pour effectuer une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) pour la détection des anomalies de débits sanguins régionaux cérébraux. Les indications suivantes sont suffisamment documentées : - évaluation des patients en cas de suspicion de démence (diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives) ; - latéralisation et localisation pré-chirurgicale des foyers épileptogènes des épilepsies partielles explorées au stade ictal ; - évaluation des patients en cas de maladies cérébrovasculaires : déficit neurologique aigu non expliqué par IRM ou TDM ; évaluation et pronostic d'un accident vasculaire cérébral; - aide au diagnostic de mort cérébrale. - évaluation de lésions cérébrales post-traumatiques
4.2. Posologie et mode d'administration Administration par voie intraveineuse directe. Activité recommandée chez l'adulte et le sujet âgé : 350 à 500 MBq.	4.2. Posologie et mode d'administration Posologie <i>Adultes et le sujet âgé</i> Administration par voie intraveineuse directe. Activité recommandée: 555 à 1110 MBq. (Habituellement de 555 à 740 MBq. Les doses > 740 MBq peuvent être injectées lors de préparation pour injection lors de la phase ictale des épilepsies. En effet les seringues sont préparées à l'avance en attente d'une crise convulsive) Normalement une seule procédure diagnostique est suffisante. <u>Population pédiatrique</u> Chez l'enfant, l'administration d'exametazime- (^{99m}Tc) stabilisée par la solution au cobalt est

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018
L'acquisition des images peut être effectuée dès la 2ème minute après injection. En l'absence de donnée clinique chez l'enfant, l'administration d'examétazime (^{99m}Tc) est déconseillée. Dans le cas d'une étude de la perfusion en conditions basales, il est recommandé de mettre le patient au repos « neurosensoriel » pendant environ 20 minutes avant l'injection et 5 minutes après, l'acquisition d'images de l'encéphale peut alors débuter. Bien que des anomalies flagrantes de la distribution cérébrale puissent être visualisées par scintigraphie planaire, il est fortement recommandé d'utiliser la tomographie d'émission monophotonique pour optimiser les résultats de l'étude. Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques : voir rubrique 12.	déconseillée. La sécurité et l'efficacité de la solution au cobalt n'a pas été établie dans la population pédiatrique. <u>Mode d'administration</u> Ce médicament doit être reconstitué avant d'être administré au patient. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique la rubrique 12. Voie intra-veineuse. Lors de la détection des foyers épileptogènes, l'injection IV doit être effectuée lors de la crise convulsive. Délai pour l'injection : le produit marqué stabilisé doit être injecté entre 30 minutes et 5 heures après préparation. Se référer à la rubrique 6.3 Pour la préparation des patients, voir rubrique 4.4. <u>Acquisition des images</u> L'acquisition des images peut être effectuée dès la 2ème minute après injection. En l'absence de donnée clinique chez l'enfant, l'administration d'examétazime (^{99m}Tc) est déconseillée Dans le cas d'une étude de la perfusion en conditions basales, il est recommandé de mettre le patient au repos « neurosensoriel » pendant environ 15 - 20 minutes avant l'injection et 5 minutes après, l'acquisition d'images de l'encéphale par tomoscintigraphie débute entre 30 et 90 minutes post-IV. Les paramètres de la tomoscintigraphie dépendent de la gamma-caméra utilisée. Les recommandations de la société française de médecine nucléaire sont à respecter. Lors de la reconstruction des images une correction d'atténuation est nécessaire par algorithme type Chang ou via la carte des mu en cas de gamma-caméra hybride avec scanner. En cas de gamma-caméra hybride, la tomoscintigraphie avec scanner permettra de localiser les zones d'hypodébits sanguins cérébrales en améliorant la détection avec correction d'atténuation et de décrire les anomalies anatomiques.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La possibilité de survenue d'une hypersensibilité, y compris des signes ou symptômes graves d'anaphylaxie doit toujours être prise en compte. Des moyens de réanimation doivent être rapidement accessibles.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques</u> 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. <u>Justification du bénéfice/risque individuel</u>

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018								
Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un médicament radiopharmaceutique à la femme en âge de procréer, il est indispensable de s'informer de toute éventualité d'une grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude, il est important de limiter l'exposition aux rayonnements au minimum compatible avec l'obtention de l'information clinique recherchée. L'utilisation de techniques de remplacement n'utilisant pas de rayonnements ionisants doit être envisagée. Les radionucléides utilisés chez la femme enceinte délivrent également des doses de radiations au fœtus. Pendant la grossesse, seuls des examens indispensables doivent être pratiqués, lorsque le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru par la mère et le fœtus. Allaitement Avant d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen après l'arrêt de l'allaitement ou de s'assurer dans le cas contraire que le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié compte tenu de l'éventuel passage de la radioactivité dans le lait. Si une administration est indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.	Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également des doses de radiations au fœtus. Pendant la grossesse, seuls des examens essentielles doivent être pratiqués, lorsque le bénéfice probable dépasse largement le risque encouru par la mère et le fœtus. Allaitement Avant d'administrer un médicament radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen à la fin de l'allaitement ou de s'assurer dans le cas contraire que le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié compte tenu de l'éventuel passage de la radioactivité dans le lait. Si une administration est indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. Le contact rapproché avec les bébés et les enfants doit être restreint pendant les 12 premières heures.								
4.8. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10000 à <1/1000), très rare (<1/10000) et inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). Affections du système immunitaire Inconnu : Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-oedème, prurit, réaction anaphylactoïde ou choc anaphylactique. Affections du système nerveux Inconnu : Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies Affections vasculaires	4.8. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10000 à <1/1000), très rare (<1/10000) et inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). <table border="1"> <tr> <td data-bbox="969 1109 1518 1206">Affections congénitales, familiales et génétiques Inconnu</td><td data-bbox="1518 1109 2112 1206">Anomalies héréditaires¹</td></tr> <tr> <td data-bbox="969 1206 1518 1303">Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Inconnu</td><td data-bbox="1518 1206 2112 1303">Induction de cancers¹</td></tr> <tr> <td data-bbox="969 1303 1518 1369">Affections du système immunitaire Inconnu</td><td data-bbox="1518 1303 2112 1369">Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-oedème, prurit,</td></tr> <tr> <td data-bbox="969 1369 1518 1426">Affections du système nerveux Inconnu</td><td data-bbox="1518 1369 2112 1426">Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies</td></tr> </table>	Affections congénitales, familiales et génétiques Inconnu	Anomalies héréditaires ¹	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Inconnu	Induction de cancers ¹	Affections du système immunitaire Inconnu	Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-oedème, prurit,	Affections du système nerveux Inconnu	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
Affections congénitales, familiales et génétiques Inconnu	Anomalies héréditaires ¹								
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Inconnu	Induction de cancers ¹								
Affections du système immunitaire Inconnu	Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-oedème, prurit,								
Affections du système nerveux Inconnu	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies								

Version du 18 mars 2014	Version du 22 mai 2018	
Inconnu : Rougeurs	<u>Affections vasculaires</u>	Rougeurs
Affections gastro-intestinales	Inconnu	
Inconnu : Nausées, vomissements	<u>Affections gastro-intestinales</u>	Nausées, vomissements
	Inconnu	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Etat asthénique (ex. : malaise, fatigue)
Inconnu : Etat asthénique (malaise, fatigue)	Inconnu	
L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au développement potentiel d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 4,7 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 500 MBq est administrée, ces effets indésirables sont considérés comme peu probables.	¹ en liaison avec les radiations ionisantes 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 [...]	Déclaration des effets indésirables suspectés [...]	
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.	4.9. Surdosage En cas de surdosage lié à une erreur de dose injectée en MBq de exametazime-(^{99m} Tc), la dose absorbée par le patient doit être limitée en favorisant l'élimination du radiopharmaceutique par voie urinaire (boire abondamment) et fécales (indication à donner des laxatifs). La dose efficace doit être estimée afin d'informer le patient.	
5.3. Données de sécurité préclinique [...] Des études de toxicité aiguë par injection simple et chronique à doses répétées ont été réalisées chez le rat et le lapin à des doses limitées par les contraintes de la formulation et dans la limite dose/volume acceptable.[...]	5.3. Données de sécurité préclinique [...] Des études de toxicité aiguë par injection simple et chronique à doses répétées ont été réalisées chez le rat et le lapin à des doses limitées par les contraintes de la formulation et dans la limite dose/volume acceptable. Les études toxicologiques chez la souris ont montré qu'une injection IV unique de 2,5 mg/kg n'entraînait ni mort ni effets pathologiques. Le facteur de sécurité chez l'homme est de 1750.[...]	