

MENTIONS LEGALES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EstroTep 500 MBq/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable contient 500 MBq de fluoroestradiol(¹⁸F) aux date et heure de calibration.

L'activité par flacon est comprise entre 100 MBq et 5000 MBq aux date et heure de calibration.

Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 stable avec une demi-vie d'environ 110 min en émettant un rayonnement positonique d'énergie maximale de 634 keV, suivi d'un rayonnement photonique d'annihilation de 511 keV.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 3,9 mg de sodium par mL et 28 mg d'éthanol par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Fluoroestradiol(¹⁸F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

EstroTep est un produit radiopharmaceutique indiqué pour la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'activité recommandée chez l'adulte pesant 70 kg peut varier de 140 à 280 MBq (selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition) administrée par injection intraveineuse directe.

Populations spéciales

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

L'activité à administrer doit être considérée avec attention, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Voir rubrique 4.4.

Aucune étude approfondie sur la marge posologique et l'ajustement n'a été réalisée avec ce médicament dans les populations normales et spécifiques. La pharmacocinétique du fluoroestradiol (^{18}F) chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été caractérisée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'EstroTep dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

EstroTep est destiné à l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse.

L'activité du fluoroestradiol(^{18}F) doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

L'injection doit se faire par voie intraveineuse stricte, pour éviter l'irradiation pouvant résulter d'une extravasation locale ainsi que des artéfacts d'imagerie.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration et pour la méthode de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Pour la préparation des patients, voir rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques potentielles

Si des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques surviennent, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être mis en place, 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.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit pouvoir être justifiée par le bénéfice attendu. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir les informations diagnostiques requises.

Insuffisance rénale et hépatique

Chez ces patients, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, une augmentation de l'exposition aux rayonnements étant possible chez ces patients. Le fluoroestradiol(¹⁸F) est principalement excrété par le système hépatobiliaire et les patients atteints d'insuffisance hépatique sont potentiellement plus exposés aux rayonnements. Voir rubrique 4.2.

Interprétation des examens TEP au fluoroestradiol(¹⁸F)

Dans tous les cas, l'examen doit être interprété en fonction de l'indication et des données cliniques individuelles. De façon générale, toutes les lésions présentant une fixation supérieure au bruit de fond vasculaire sont considérées comme positives, c'est à dire témoignant de la présence de récepteurs estrogéniques. Le seuil de 2,0 pour le SUV est celui qui permet de prédire l'efficacité de l'hormonothérapie avec la fiabilité la plus élevée. La biodistribution du traceur doit donc être bien connue, en particulier l'excrétion hépatobiliaire.

Après l'examen

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants et les femmes enceintes pendant les 12 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

En fonction du moment à laquelle l'injection est réalisée, la quantité de sodium administrée au patient peut dans certains cas atteindre 39 mg. Ceci doit être pris en considération pour les patients suivant un régime hyposodé. Ce médicament contient 3,5 % en volume d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 280 mg par dose, ce qui correspond à 7 mL de bière ou à 3 mL de vin par dose. Cela peut avoir un effet nocif chez les patients souffrant d'alcoolisme et doit également être pris en compte chez la femme enceinte ou allaitante et chez les populations à haut risque comme les patients atteints de maladie hépatique ou d'épilepsie.

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration d'un produit radiopharmaceutique est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si celle-ci est enceinte ou non. 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.

Grossesse

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Par conséquent, seuls les examens indispensables doivent être effectués pendant la grossesse, lorsque le bénéfice probable dépasse largement le risque pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il convient de réfléchir à la possibilité de repousser l'administration jusqu'à la fin de l'allaitement et considérer quel est le produit radiopharmaceutique le plus approprié, en tenant compte de sa sécrétion de l'activité dans le lait maternel. Lorsque l'administration est jugée indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Tout contact étroit avec les jeunes enfants doit être évité pendant les 12 heures suivant l'injection.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'exposition à des rayonnements ionisants peut éventuellement induire un cancer ou favoriser le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6,4 mSv pour une activité maximale recommandée de 280 MBq, la survenue de ces effets indésirables est peu probable.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Etant donné la faible quantité de 18F-fluoroestradiol dans chaque dose, un surdosage n'est pas censé entraîner d'effets pharmacologiques. En cas de surdosage, la dose absorbée par le patient doit être autant que possible réduite en augmentant l'élimination du radionucléide de l'organisme par des mictions et des défécations fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace absorbée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit radiopharmaceutique à usage diagnostic, autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostic pour la détection d'une tumeur, code ATC : V09IX11

Le fluoroestradiol(¹⁸F) se lie aux récepteurs estrogéniques et permet de détecter les métastases ER-positives des cancers du sein.

Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, le fluoroestradiol(¹⁸F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection d'un bolus IV de 220 MBq, le fluoroestradiol(¹⁸F) est fortement lié (95%) aux protéines (albumine, SHBG).

Élimination

Le fluoroestradiol(¹⁸F) est rapidement métabolisé au niveau hépatique : 2 heures après injection, les concentrations circulantes de fluoroestradiol représentent moins de 5% de la concentration maximale circulante observée et l'ensemble fluoroestradiol et métabolites moins de 40% de la concentration maximale circulante observée. Il est éliminé par voie biliaire et urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques conduites chez le rat n'ont révélé aucun signe de toxicité et aucune mortalité après injection unique ou injections répétées de 51 µg/kg/jour de fluoroestradiol pendant 14 jours.

Les tests de mutagénicité (Ames et lymphome de souris) se sont révélés négatifs.

Aucune étude à long terme ou de carcinogénicité n'a été effectuée, le médicament étant destiné à une administration unique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ascorbate de sodium.

Chlorure de sodium.

Ethanol.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

10 heures à compter de l'heure de fabrication.

La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement extérieur et sur chaque flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C dans son conditionnement d'origine.

Le stockage des produits radiopharmaceutiques doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose de 10 mL en verre incolore ou brun de type I, fermé par un bouchon élastomère (chlorobutyle) et scellé par une capsule en aluminium.

1 flacon multidose contient 0,2 à 10 mL de solution correspondant à 100 à 5000 MBq aux date et heure de calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Les précautions appropriées d'asepsie doivent être respectées.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations, la salive, etc. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

ZIONEXA

4 ALLEE DU GROUPE NICOLAS BOURBAKI

63170 AUBIERE

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

- 34009 550 243 0 9 : 10 mL en flacon (verre).

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

21/07/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22/05/2019

11. DOSIMETRIE

Le tableau ci-dessous présente les doses telles qu'elles sont calculées à l'aide du logiciel MIRDOSE3, suivant les recommandations du MIRD (committee on Medical Internal Radiation Dose) selon les publications de Mankoff et al. J Nucl Med 2001; 42:679–684 et de Talbot JN et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2015;59:4-17

Organe	Dose absorbée (mGy/MBq)
Foie	0,126

Organe	Dose absorbée (mGy/MBq)
Vésicule biliaire	0,102
Vessie	0,050
Uterus	0,039
Rein	0,035
Côlon ascendant	0,030
Intestin grêle	0,027
Coeur	0,026
Surrénales	0,023
Pancreas	0,023
Muscles	0,021
Ovaires	0,018
Poumons	0,017
Rate	0,015
Estomac	0,014
Surface os	0,014
Thymus	0,014
Moëlle rouge	0,013
Colôn descendant	0,012
Testicules	0,012
Thyroïde	0,012
Cerveau	0,010
Seins	0,009
Cristallin	0,009
Peau	0,005
Dose efficace (mSv/MBq)	0,023

La dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 280 MBq de fluoroestradiol(18F) chez un individu de 70 kg est d'environ 6,4 mSv.

Pour une activité administrée de 280 MBq, les doses de rayonnements délivrées aux organes critiques que sont le foie et la vésicule biliaire sont respectivement de 35 et 29 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Méthode de préparation

Le conditionnement doit être vérifié avant son utilisation et l'activité déterminée grâce à un activimètre.

Le prélèvement doit être effectué dans les conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert avant désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue monodose stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système automatisé autorisé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Contrôle qualité

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé publique.

Agréé aux Collectivités dans l'indication : Patients ayant un cancer du sein initialement RE+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable.