

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scintimun 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Scintimun contient 1 mg de besilesomab.

Le besilesomab est un anticorps monoclonal anti-granulocytes (BW 250/183) produit dans des cellules murines.

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de Scintimun contient 2 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Scintimun : poudre blanche

Solvant pour Scintimun : poudre blanche à reconstituer

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage par la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution de technétium (^{99m}Tc) besilesomab obtenue est indiquée chez l'adulte pour l'imagerie scintigraphique, en association à d'autres méthodes d'imagerie appropriées, pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou d'une infection du squelette périphérique en cas de suspicion d'ostéomyélite chez un adulte.

Scintimun ne doit pas être utilisé pour le diagnostic d'une infection du pied diabétique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament radiopharmaceutique doit être uniquement utilisé dans un service de médecine nucléaire habilité et ne doit être manipulé que par des personnes autorisées.

Posologie

Adultes

L'activité recommandée du technétium (^{99m}Tc) besilesomab doit être de 400 à 800 MBq, ce qui correspond à l'administration de 0,25 à 1 mg de besilesomab.

Pour les administrations répétées, voir rubrique 4.4.

Personnes âgées

Aucune adaptation de l'activité n'est nécessaire.

Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. En raison de la courte demi-vie du technétium (^{99m}Tc) avec lequel est marqué le besilesomab une adaptation de l'activité n'est cependant pas nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du Scintimun chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La solution radiomarquée doit être administrée par voie intraveineuse, sous forme de dose unique.

Ce médicament radiopharmaceutique doit être reconstitué et radiomarqué avant administration au patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution et le radiomarcage du produit radiopharmaceutique, voir rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

L'acquisition des images doit débuter 3 à 6 heures après l'administration. Une acquisition supplémentaire est recommandée 24 heures après l'injection initiale. L'acquisition peut être effectuée par imagerie planaire.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à d'autres anticorps murins, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout composant du radiopharmaceutique marqué.

Détection positive d'anticorps humains anti-souris (HAMA).

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction 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.

Des réactions allergiques aux protéines murines ne pouvant être exclues, des traitements cardiovasculaires, des corticoïdes et des antihistaminiques doivent être disponibles pendant l'administration du produit.

Justification du bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être la plus basse possible tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Préparation du patient

Scintimun doit être administré à des patients suffisamment hydratés. Afin d'obtenir des images de meilleure qualité et de réduire l'exposition de la vessie aux radiations, les patients doivent être encouragés à s'hydrater et à uriner aussi souvent que possible avant et après l'examen.

Un intervalle d'au moins 2 jours doit être observé entre toute scintigraphie précédente réalisée avec un autre agent marqué par le technétium (^{99m}Tc) et l'administration de Scintimun.

Interprétation des images

Il n'existe actuellement aucun critère permettant de distinguer une infection d'une inflammation sur des images acquises après injection de Scintimun. Ces images doivent être interprétées dans le contexte d'autres examens appropriés d'imagerie anatomique et/ou fonctionnelle.

On ne dispose que de données limitées sur la liaison du technétium (^{99m}Tc)-besilesomab aux tumeurs exprimant l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) *in vivo*. *In vitro*, le besilesomab réagit de façon croisée avec l'ACE. Des résultats faussement positifs ne peuvent être exclus chez un patient porteur de tumeur exprimant l'ACE.

De faux résultats peuvent être observés chez les patients présentant une pathologie affectant les neutrophiles ou souffrant d'une hémopathie maligne, notamment un myélome.

Après l'examen

Tout contact étroit avec un enfant en bas âge ou une femme enceinte doit être évité au cours des 12 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Intolérance au fructose

Ce médicament contient 2 mg de sorbitol par flacon de Scintimun.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité absolue.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Anticorps humains anti-souris (HAMA)

L'administration d'anticorps monoclonaux murins peut entraîner l'apparition d'anticorps humains anti-souris (HAMA). Les patients présentant des HAMA préexistants peuvent avoir un risque plus élevé de réactions d'hypersensibilité. Une éventuelle exposition antérieure du patient à un anticorps monoclonal murin doit être recherchée et un test de détection des HAMA doit être réalisé avant l'injection de Scintimun; une réponse positive contre-indique l'administration de Scintimun (voir rubrique 4.3).

Administration réitérée

Les données sur l'administration réitérée de Scintimun sont très limitées. Scintimun ne doit être administré qu'une seule fois au cours de sa vie à un patient donné.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Les principes actifs qui inhibent l'inflammation ou affectent le système hématopoïétique (antibiotiques et corticoïdes par exemple) peuvent être à l'origine de résultats faussement négatifs.

Ces substances ne doivent donc pas être administrées en même temps ou peu de temps avant l'injection de Scintimun.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

L'administration de besilesomab est contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le produit est excrété dans le lait humain. Ce risque ne peut être exclu pour un nourrisson allaité au sein.

Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen après la fin de l'allaitement ou bien de se demander si le choix du radiopharmaceutique est le plus approprié compte-tenu du passage de la radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration paraît nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant les trois jours suivants et le lait tiré doit être éliminé. Ces trois jours correspondent à 10 demi-vies du technétium (^{99m}Tc) (60 heures). A la fin de cette période, l'activité résiduelle représente environ 1/1000 de l'activité initiale dans l'organisme.

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre la patiente et l'enfant pendant les 12 heures suivant l'injection.

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

Scintimun n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Lors de l'étude clinique la plus récente où 123 patients ont reçu Scintimun, la réaction indésirable la plus fréquemment rapportée a été l'apparition d'anticorps humains anti-souris (HAMA) chez 14% des patients après une administration unique (16 positifs sur 116 testés un et/ou trois mois après l'administration).

Le tableau ci-dessous indique les réactions indésirables par classe de système d'organe MedDRA. Les fréquences sont basées sur les données de l'essai clinique le plus récent et d'une enquête non interventionnelle sur la tolérance.

Les fréquences mentionnées ci-dessous sont définies au moyen de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organe MedDRA	Réactions indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique/ anaphylactoïde	Rare
	Hypersensibilité, dont œdème de Quincke, urticaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Myalgies, arthralgies	Rare
Investigations	Anticorps humains anti-souris positifs	Très fréquent

L'exposition à des radiations ionisantes est liée à l'induction de cancers et à une possibilité de survenue d'anomalies congénitales. La fréquence de ces effets secondaires lors d'explorations diagnostiques de médecine nucléaire n'est pas connue. Comme la dose efficace est d'environ 6.9 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 800 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Si une dose excessive de technétium (^{99m}Tc)-besilesomab a été administrée, la dose de radiation reçue par le patient doit être réduite, si possible, en augmentant l'élimination du radioélément par diurèse forcée et mictions fréquentes et en administrant un laxatif afin de favoriser l'excrétion fécale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Radiopharmaceutique pour diagnostic, détection d'une inflammation et d'une infection, dérivés du (^{99m}Tc)-technetium, Code ATC : V09HA03.

Mécanisme d'action

Le besilesomab est une immunoglobuline murine d'isotype IgG1 qui se lie spécifiquement au NCA-95 (non specific cross-reacting antigen 95), épitope exprimé sur la membrane cellulaire des granulocytes et de leurs précurseurs. Le besilesomab réagit de façon croisée avec les tumeurs exprimant l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). Le besilesomab n'exerce aucun effet sur l'activation du complément ni sur la fonction des granulocytes ou les plaquettes.

Effets pharmacodynamiques

Aux activités recommandées, il n'exerce aucun effet pharmacodynamique cliniquement pertinent.

Efficacité clinique

Lors d'un essai randomisé et croisé comparant les interprétations en insu d'images obtenues avec Scintimun et des leucocytes marqués par le technétium (^{99m}Tc) chez 119 patients avec suspicion d'ostéomyélite, le taux de concordance entre les deux méthodes a été de 83 % (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 80 %). Cependant, sur la base du diagnostic de l'investigateur au bout d'un mois de suivi, la spécificité de Scintimun a été légèrement plus basse que celle des leucocytes marqués par le ^{99m}Tc (71,8 % contre 79,5 %).

Les données sur l'utilisation de Scintimun pour le diagnostic d'une infection du pied diabétique sont insuffisantes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Les courbes d'activité-temps de la radioactivité en sang total présentaient une allure biphasique, avec une phase précoce (0 à 2 heures) et une phase tardive (5 à 24 heures). Après correction de la décroissance du radioélément, la demi-vie calculée de la phase précoce a été de 0,5 h, tandis que la demi-vie d'élimination de la phase tardive a été de 16 h.

Fixation aux organes

Six heures après l'injection, environ 1,5 % de la radioactivité totale se retrouvaient dans le foie, contre environ 3,0 % dans la rate. Vingt-quatre heures après l'injection, ces pourcentages de radioactivité étaient de 1,6 % dans le foie et de 2,3 % dans la rate.

Des accumulations non pathologiques inhabituelles peuvent être observées dans la rate (jusqu'à 6 % des patients), dans le côlon (jusqu'à 4 % des patients), dans le foie et la moelle osseuse (jusqu'à 3 % des patients) et dans la thyroïde et les reins (jusqu'à 2 % des patients).

Élimination

La mesure des taux de radioactivité dans l'urine a montré que jusqu'à 14 % de l'activité administrée étaient excrétés par voie urinaire au cours des 24 heures suivant l'injection. La faible clairance rénale de l'activité (0,2 L/h pour un débit de filtration glomérulaire de 7 L/h) a indiqué que la principale voie d'élimination du besilesomab n'était pas rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques de toxicologie et de pharmacologie de sécurité ont été effectuées en utilisant la trousse commerciale reconstituée avec du technétium (^{99m}Tc) décro. L'effet des radiations n'a par conséquent pas été évalué.

Les données non cliniques obtenues lors des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité par administration unique ou répétée conduites avec le composé non radioactif n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, bien que des anticorps antimurins aient été détectés dans tous les groupes traités (et dans le groupe témoin) lors d'une étude par administration répétée chez le singe. Les études de génotoxicité effectuées afin de rechercher des impuretés potentiellement génotoxiques se sont révélées également négatives. Aucune étude de cancérogénicité à long terme et de toxicité pour la reproduction n'a été conduite.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de Scintimun

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Sorbitol E420

Sous atmosphère d'azote

Flacon de solvant pour Scintimun

Acide 1, 1, 3, 3-propane tétraphosphonique, sel tétrasodique, dihydraté (PTP)

Chlorure d'étain dihydraté

Hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Azote

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après radiomarquage : 3 heures.

Ne pas conserver au-dessus de 25°C après radiomarquage.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et radiomarquage du produit, voir la rubrique 6.3.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de Scintimun

Flacon de 15 mL en (verre incolore, de type I), fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé et scellé par une capsule en aluminium (vert) contenant 5,02 mg de poudre.

Solvant pour Scintimun

Flacon de 15 mL en (verre incolore, de type I), fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé et scellé par une capsule en aluminium (jaune) contenant 2,82 mg de poudre.

Présentations :

Trousse d'un flacon multidose de Scintimun et d'un flacon de solvant.

Trousse de deux flacons multidoses de Scintimun et de deux flacons de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services compétents. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou 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 prises.

Le contenu du flacon doit être utilisé exclusivement pour la préparation du (^{99m}Tc) besilesomab et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir fait l'objet de la procédure de préparation préalable. Pour les instructions sur la préparation extemporanée du produit, voir rubrique 12. Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être menées d'une façon minimisant le risque de contamination du produit et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Par contre, après ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être placée dans une protection de plomb appropriée.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente certains risques pour l'entourage du patient. Ceux-ci résultent de l'émission de radiations externes ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc. Il faut donc prendre toutes les mesures de radioprotection requises par les législations ou les réglementations nationales.

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

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

TELIX INNOVATIONS
Rue De Hermée 255
4040 Herstal
Belgique

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

EU/1/09/602/001
EU/1/09/602/002

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

Date de première autorisation : 11 janvier 2010
Date de dernier renouvellement : 26 août 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

11. DOSIMÉTRIE

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

Les doses absorbées par chaque organe ou groupe d'organes ont été calculées au moyen de la méthodologie développée par la MIRD (Medical Internal Radiation Dose).

La dose efficace a été calculée en employant les doses absorbées déterminées pour chacun des organes, en prenant en compte les facteurs de pondération (radiations et tissus) conformément aux recommandations de l'ICPR (International Commission of Radiological Protection, Publication 103).

Tableau 1 : Valeurs des doses absorbées calculées pour l'homme et la femme

Organe	mSv/MBq	
	Homme	Femme
Cerveau	0,00236	0,00312
Cœur	0,00495	0,00597
Côlon	0,00450	0,00576
Estomac	0,00445	0,00535
Foie	0,0100	0,0126
Intestin grêle	0,00480	0,00575
Moelle osseuse (rouge)	0,0242	0,0229
Muscles	0,00317	0,00391
Ovaires		0,00594
Pancréas	0,00690	0,00826
Peau	0,00178	0,00216
Poumons	0,0125	0,0160
Rate	0,0271	0,0324
Reins	0,0210	0,0234
Seins		0,00301
Surrénales	0,00759	0,00937
Testicules	0,00182	
Thymus	0,00351	0,00423
Thyroïde	0,00279	0,00321
Os	0,0177	0,0227
Utérus		0,00501
Vésicule biliaire	0,00591	0,00681
Vessie	0,00305	0,00380
Corps entier.	0,00445	0,00552
Dose efficace 0,00863 mSv / MBq		

Pour ce produit, la dose efficace résultant d'une activité administrée de 800 MBq à un adulte de 70 kg est de 6,9 mSv.

Lors de l'administration d'une activité de 800 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (os) est de 14,2 mGy, et les doses typiques de radiations délivrées aux organes critiques, moelle osseuse, rate et reins, sont respectivement de 19,4 mGy, 21,7 mGy et 16,8 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Chaque flacon de Scintimun contient une poudre stérile contenant 1 mg de besilesomab.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Les solutions doivent être prélevées à travers le bouchon à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

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

Méthode de préparation

Pour obtenir un rendement de radiomarquage optimal :

- Le radiomarquage doit être réalisé au moyen de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium fraîchement élué.
- Les éluats doivent uniquement provenir d'un générateur de technétium (^{99m}Tc) qui a été élué au cours des dernières 24 heures (moins de 24 heures de régénération)
- Le premier éluat provenant d'un générateur de technétium (^{99m}Tc) qui n'a pas été élué au cours du week-end **ne doit pas** être utilisé.

Méthode :

1. Prendre un flacon de solvant pour Scintimun (capsule jaune en aluminium) dans la trousse. Désinfecter la surface du bouchon et la laisser sécher. Au moyen d'une seringue, introduire 5 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % à travers le bouchon. Sans ôter l'aiguille, prélever un volume équivalent d'air afin d'éviter une surpression dans le flacon. Agiter délicatement.
2. Après dissolution complète, désinfecter la surface du bouchon et la laisser sécher. Au moyen d'une seringue hypodermique, transférer **1 mL** de cette solution dans un flacon de Scintimun (capsule verte en aluminium). Sans ôter l'aiguille, prélever un volume équivalent d'air afin d'éviter une surpression dans le flacon. Homogénéiser en faisant tourner délicatement le flacon. Le contenu du flacon de Scintimun se dissout en une minute (**ne pas agiter**).
3. Au bout d'une minute, vérifier que le contenu du flacon de Scintimun est totalement dissous. Placer le flacon de Scintimun dans un conteneur blindé approprié. Désinfecter la surface du bouchon et la laisser sécher. Au moyen d'une seringue hypodermique, introduire **2 à 7 mL** de pertechnétate (^{99m}Tc) à travers le bouchon (l'éluat doit être conforme aux spécifications de la Ph. Eur. en vigueur). Sans ôter l'aiguille, prélever un volume équivalent d'air afin d'éviter une surpression dans le flacon. Faire tourner délicatement le flacon afin de mélanger la totalité de la solution (**ne pas agiter**). L'activité doit être de **400 à 1800 MBq** en fonction du volume de pertechnétate (^{99m}Tc). Le volume total est de 3 à 8 mL dans le flacon de Scintimun.
4. Remplir l'étiquette fournie et la coller sur le conteneur blindé contenant le flacon de solution radiomarquée.
5. La solution est prête pour injection 10 minutes après l'ajout de pertechnétate (^{99m}Tc).

Notes sur les instructions :

- Le solvant pour Scintimun ne doit **jamais** être radiomarké en premier puis ajouté au flacon de Scintimun.
- La solution injectable radiomarquée finale doit être protégée de l'oxygène.

Après reconstitution avec le solvant et marquage au moyen d'une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la solution injectable de technétium (^{99m}Tc) besilesomab obtenue est limpide et incolore avec un pH de 6,5 – 7,5.

Contrôle de qualité

La pureté radiochimique de la préparation radiomarquée finale peut être testée selon la méthode suivante :

Méthode

Chromatographie instantanée sur couche mince (CICM) ou chromatographie sur papier

Matériels et réactifs

- Support : bandelettes pour chromatographie sur couche mince (2,5 x 20 cm) recouvertes de gel de silice (ITLC-SG) ou pour chromatographie sur papier (RBM-1). Tracer une ligne de départ à 2,5 cm du bas de la bandelette en papier.
- Solvant : méthyl éthyl cétone
- Récipients : récipients appropriés, tels que cuve pour chromatographie ou erlenmeyer de 1000 mL.
- Divers : pinces, ciseaux, seringues, appareillage approprié pour mesure de la radioactivité.

Procédure

Ne pas laisser entrer d'air dans le flacon à tester et conserver tous les flacons contenant une solution radioactive dans un conteneur blindé.

1. Introduire le solvant dans la cuve à chromatographie jusqu'à une hauteur de solvant d'environ 2 cm. Couvrir le réservoir et laisser s'équilibrer pendant au moins 5 minutes.
2. Déposer une goutte (2 µL) de solution radiomarquée sur la ligne de départ de la bandelette de papier pour ITLC-SG ou RBM-1 au moyen d'une seringue munie d'une aiguille.
3. Introduire immédiatement la bandelette ITLC-SG ou RBM-1 dans la cuve à chromatographie en utilisant une pince afin d'éviter la formation de pertechnétate (^{99m}Tc) sous l'effet de l'oxygène. NE PAS laisser sécher le dépôt.
4. Quand le solvant a atteint le haut de la bandelette (environ 10 minutes), retirer cette dernière au moyen de la pince et laisser sécher à l'air.
5. Couper la bandelette en deux parties à $R_f = 0,5$.
6. Effectuer un comptage sur chaque partie de la bandelette et enregistrer les valeurs obtenues (utiliser un appareil adéquat de détection avec un temps constant de comptage et une géométrie et un bruit de fond connus).
7. Calculs
La pureté radiochimique correspond au pourcentage de technétium (^{99m}Tc) lié et est calculée comme suit après correction des données pour le bruit de fond :

% technétium (^{99m}Tc) lié = 100 % - % technétium (^{99m}Tc) libre

$$\text{où \% technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Activité de la bandelette de } R_f 0,5 \text{ à } R_f 1,0}{\text{Activité totale de la bandelette}} \times 100$$

8. La pureté radiochimique (le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) lié) doit-être supérieure ou égale à 95 %.
9. La solution doit être inspectée visuellement avant emploi. Seules les solutions limpides dépourvues de particules visibles doivent être injectées.

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

CELONIC DEUTSCHLAND GmbH & Co. KG
Czerny-Ring, 22
69115 HEIDELBERG
ALLEMAGNE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

CIS bio international
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
--

BOITE EN CARTON

contient une Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Scintimun 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique.
besilesomab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon de Scintimun contient 1 mg de besilesomab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Scintimun

Excipients : Phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, sorbitol, sous atmosphère d'azote

Solvant pour Scintimun

Acide 1, 1, 3, 3-propane tétraphosphonique sel tétrasodique dihydraté, chlorure d'étain dihydraté, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, azote

Pour plus d'informations, lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Contient un flacon multidose de Scintimun et un flacon de solvant pour Scintimun

Contient deux flacons multidoses de Scintimun et deux flacons de solvant pour Scintimun

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Voie intraveineuse.

Reconstituer d'abord Scintimun avec son solvant puis radiomarquer avec une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc).

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
--

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

Utiliser dans les 3 heures après le radiomarquage

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas conserver le produit reconstitué et radiomarké au-dessus de 25 °C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer les déchets radioactifs conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TELIX INNOVATIONS
Rue De Hermée 255
4040 Herstal
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/602/001 un flacon multidose de Scintimun et un flacon de solvant pour Scintimun
EU/1/09/602/002 deux flacons multidoses de Scintimun et deux flacons de solvant pour Scintimun

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON EN VERRE Scintimun

ne contient pas de Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Scintimun 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique
Besilesomab
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 3 heures après le radiomarquage

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg

6. AUTRE

CIS BIO INTERNATIONAL

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON EN VERRE de solvant pour Scintimun

ne contient pas de Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Scintimun

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas administrer directement au patient.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,82 mg

6. AUTRE

CIS BIO INTERNATIONAL

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquetage additionnel après reconstitution et marquage par solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

(^{99m}Tc)- Scintimun

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

^{99m}Tc

MBq

mL

heure/date

6. AUTRE



CIS bio international

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Scintimun 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique besilesomab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin spécialiste de médecine nucléaire qui supervisera l'examen.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Scintimun et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Scintimun
3. Comment Scintimun est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment Scintimun est-il conservé
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Scintimun et dans quel cas est-il utilisé ?

Scintimun est un médicament contenant un anticorps (besilesomab) capable de se fixer sur des cellules particulières appelées granulocytes (un type de globules blancs intervenant dans le processus de l'inflammation) présentes dans votre organisme. Scintimun est utilisé pour la préparation d'une solution injectable radioactive de technétium (^{99m}Tc) besilesomab. Le technétium (^{99m}Tc) est un élément radioactif permettant de visualiser au moyen d'une caméra spéciale les organes où le besilesomab s'accumule.

Ce médicament est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique chez l'adulte uniquement. Après injection dans l'une de vos veines, votre médecin pourra obtenir des images de vos organes qui lui donneront plus d'informations sur la localisation des sites d'inflammation et/ou d'infection. Cependant, Scintimun ne doit pas être utilisé pour le diagnostic de l'infection du pied diabétique.

L'administration de Scintimun entraîne une exposition à une faible quantité de radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont jugé que le bénéfice clinique que vous retirerez de l'examen avec ce produit radiopharmaceutique l'emportera sur le risque dû aux radiations.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Scintimun ?

Ne recevez jamais Scintimun

- si vous êtes allergique au besilesomab, à des anticorps provenant de souris ou à tout autre anticorps, à la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réponse positive à un test détectant les anticorps anti-souris (test HAMA). Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas certain(e).
- si vous êtes enceinte.

Avertissements et précautions

- Adressez-vous au médecin spécialiste de médecine nucléaire avant de recevoir Scintimun : si vous avez déjà reçu Scintimun, car vous ne devez recevoir Scintimun qu'une seule fois au cours de votre vie. Si vous n'êtes pas certain(e) de ne pas déjà avoir reçu ce médicament, informez-en votre médecin.
- si vous avez eu une scintigraphie au technétium au cours des deux derniers jours.
- si vous avez une maladie tumorale entraînant la sécrétion d'antigène carcino-embryonnaire (ACE), qui pourrait interférer avec votre examen.
- si vous avez une maladie du sang.
- si vous allaitez.

Avant l'administration de Scintimun

Afin d'obtenir des images de meilleure qualité et de réduire l'exposition aux radiations de votre vessie, vous devrez boire en quantité suffisante et uriner avant et après l'examen scintigraphique.

Enfants et adolescents

L'administration de ce produit n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans car son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Scintimun

Informez le spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, car il pourrait interférer avec l'interprétation des images.

Les médicaments qui réduisent l'inflammation ou qui affectent la production des cellules sanguines (tels que corticoïdes ou antibiotiques) peuvent modifier les résultats de votre examen.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un enfant, demandez conseil au spécialiste en médecine nucléaire avant de vous faire administrer ce médicament.

Vous devez informer le spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de Scintimun s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez. En cas de doute, il est important de consulter le spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas recevoir de Scintimun car les examens de médecine nucléaire peuvent impliquer un risque pour un enfant à naître.

Si vous allaitez, vous devrez interrompre l'allaitement pendant les 3 jours suivant l'injection et jeter le lait tiré au cours de cette période. Si vous le souhaitez, vous pouvez tirer votre lait **avant** l'injection et le conserver. Cette méthode évitera que votre enfant soit exposé à des radiations pouvant être présentes dans votre lait. Demandez à votre spécialiste en médecine nucléaire quand vous pourrez reprendre l'allaitement.

De plus, vous devrez éviter tout contact étroit avec votre enfant au cours des 12 heures suivant l'injection.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Scintimun n'a aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Scintimun contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient 2 mg de sorbitol par flacon de Scintimun. Le sorbitol est une source de fructose. Si vous présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves.

Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous présentez une IHF.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Scintimun est-t-il administré ?

Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Scintimun sera uniquement utilisé dans une zone spéciale contrôlée. Ce produit sera uniquement manipulé et vous sera uniquement administré par des personnes entraînées et qualifiées pour l'utiliser de façon sûre. Ces personnes veilleront particulièrement à l'utilisation sûre de ce produit et vous tiendront informé de leurs actions.

Le spécialiste en médecine nucléaire supervisant l'examen décidera de la quantité de technétium (^{99m}Tc)-besilesomab à utiliser dans votre cas. Il s'agira de la quantité minimale nécessaire pour l'obtention des informations requises.

L'activité recommandée habituellement chez l'adulte et administrée par voie intraveineuse est de 400 à 800 MBq (mégabecquerel, l'unité utilisée pour exprimer la radioactivité).

Administration de Scintimun et réalisation de l'examen

Scintimun est administré par voie intraveineuse.

Une seule injection dans une veine d'un de vos bras sera suffisante pour réaliser les tests dont votre médecin a besoin.

Durée de l'examen

Votre spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen.

Après l'administration de Scintimun

Vous serez susceptibles d'émettre des radiations nocives pour les enfants en bas âge au cours des 12 heures suivant l'injection. Vous devrez éviter tout contact étroit avec les enfants en bas âge et les femmes enceintes pendant cette période.

Le spécialiste en médecine nucléaire vous dira si vous devrez prendre des précautions particulières après avoir reçu ce produit. Si vous avez des questions, contactez votre spécialiste en médecine nucléaire.

Si vous avez reçu plus de Scintimun que vous n'auriez dû

Un surdosage est peu probable car l'injection sera préparée sous forme de dose unique par le personnel hospitalier dans des conditions strictement contrôlées. Cependant en cas de surdosage, il vous sera demandé de boire beaucoup d'eau et de prendre un laxatif afin d'accélérer l'élimination du produit de votre organisme.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Scintimun, demandez plus d'informations au médecin spécialiste de médecine nucléaire supervisant l'examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ce produit radiopharmaceutique délivrera de faibles quantités de radiations ionisantes associées à un moindre risque de cancer et d'anomalies congénitales.

Environ 14 patients sur 100 ayant reçu cette solution injectable ont produit des anticorps dans leur sang réagissant contre l'anticorps présent dans Scintimun. Cette situation peut accroître le risque de réaction allergique en cas d'administrations répétées de Scintimun. De ce fait, vous ne devrez pas recevoir Scintimun une seconde fois.

En cas de réaction allergique, votre médecin vous donnera un traitement adéquat.

Les effets indésirables possibles sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (peut survenir chez plus d'une personne sur 10) :

Apparition d'anticorps humains anti-souris réagissant contre l'anticorps présent dans Scintimun (anticorps de cellules de souris) avec risque de réaction allergique.

Fréquent (peut survenir chez au plus 1 personne sur 10) :

Pression artérielle basse

Peu fréquent (peut survenir chez au plus 1 personne sur 100) :

Réaction allergique, dont gonflement du visage, urticaire

Rare (peut survenir chez au plus 1 personne sur 1 000) :

- Réaction allergique grave provoquant des difficultés à respirer ou des étourdissements
- Douleur musculaires ou articulaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en au spécialiste de médecine nucléaire qui a réalisé l'examen. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment Scintimun est-il conservé

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les matériaux radioactifs.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Scintimun

- La substance active est le besilesomab (anticorps monoclonal anti-granulocytes provenant de cellules de souris).
Un flacon de Scintimun contient 1 mg de besilesomab.
- Les autres composants sont (voir rubrique 2 "Scintimun contient du sorbitol et du sodium").

Scintimun

Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Sorbitol E420
Sous atmosphère d'azote

Solvant pour Scintimun

acide 1, 1, 3, 3-propane tétraphosphonique, sel tétrasodique, dihydraté (PTP)
Chlorure d'étain (sous forme de dihydrate)
Hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique
Azote

Comment se présente Scintimun et contenu de l'emballage extérieur

Scintimun est une trousse pour préparation radioactive.
Le flacon de Scintimun contient une poudre blanche.
Le flacon de solvant pour Scintimun contient une poudre blanche.

La trousse contient un ou deux flacons multidoses de Scintimun et un ou deux flacons de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

TELIX INNOVATIONS
Rue De Hermée 255
4040 Herstal
Belgique

Fabricant

CIS BIO INTERNATIONAL
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) complet de Scintimun est fourni sous forme d'un document détachable dans le conditionnement du produit, afin de fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques complémentaires et d'ordre pratique sur l'administration et l'utilisation de ce produit radiopharmaceutique.
Veuillez vous reporter au RCP.