



ENGLISH

DRAXIMAGE® Sestambi

(Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Sestambi Injection)

PART III: CONSUMER INFORMATION

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when DRAXIMAGE® Sestambi was authorized for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about DRAXIMAGE® Sestambi. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

DRAXIMAGE® Sestambi is used:

- to study the blood circulation in the heart;
- to determine if any areas of the heart muscle have been damaged because of an insufficient blood supply to the heart;
- for diagnostic use only.

What it does:

DRAXIMAGE® Sestambi is a medicinal product which contains a radioactive medicine. After injecting DRAXIMAGE® Sestambi your doctor will take an image (scan) of the concerned organ (heart). The area where the radioactive compound accumulated will show up in the scan and help the doctor make the diagnosis.

When it should not be used:

No contraindications are known.

What the medicinal ingredient is:

Tetrakis (2-methoxyisobutylisnitrile)copper(I) tetrafluoroborate

What the important nonmedicinal ingredients are:

DRAXIMAGE® Sestambi contains no nonmedicinal ingredients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

Radiopharmaceuticals should be used only by those health professionals who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

The following measures should be taken for up to 12 hours after receiving the radiopharmaceutical product: Toilet should be used instead of urinal. Toilet should be flushed several times after use. If blood or urine gets onto clothing such clothing should be washed separately or stored for 1 to 2 weeks to allow for decay.

Special precautions such as bladder catheterization should be taken following administration to incontinent patients to minimize the risk of radioactive contamination of clothing, bed linen and the patient's environment.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

None.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

This product DRAXIMAGE® Sestambi will be administered under the supervision of a health professional who is experienced in the use of radiopharmaceuticals.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Most common side effects include taste and smell perversion and dry mouth. They are typically self-limiting. Headaches may occur but are uncommon.

Serious side effects are rare but include chest pain, heart beat changes, sore joints, seizure and hypersensitivity, a rare allergic response characterized by shortness of breath, hypotension, slower heart beat, weakness and vomiting which occur within two hours after a second injection of Technetium Tc 99m Sestambi. In those cases, your doctor should be alerted and will help manage the situation.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect	Talk with your doctor or pharmacist		Call your doctor or pharmacist
	Only if severe	In all cases	
Common			
Chest pain/angina			✓
ST segment changes (heart beat changes)			✓
Taste perversion	✓		
Uncommon			
Headache	✓		
Nausea	✓		
Parosmia (change in sense of smell)	✓		
Signs and symptoms consistent with seizure			✓
Transient arthritis (sore joints)		✓	
Angioedema (swelling of the face and lips)			✓
Arrhythmia (change in the heart beat)			✓
Dizziness	✓		
Syncope (low blood pressure)			✓
Vomiting	✓		
Abdominal pain	✓		
Pruritis (itching)		✓	
Rash			✓
Urticaria (hives)			✓
Hypersensitivity characterized by dyspnea, hypotension, bradycardia, asthma and vomiting within two hours after a second injection of Technetium Tc 99m Sestambi (An allergic response involving shortness of breath, slowing of the heart beat, weakness, and vomiting)			✓
Flushing	✓		
Edema	✓		
Inflammation of the injection site	✓		
Dry mouth	✓		
Fever	✓		
Fatigue	✓		
Any other symptoms	✓		✓

This is not a complete list of side effects. If you have any unexpected effects after receiving DRAXIMAGE® Sestambi, contact your doctor or pharmacist.

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

To monitor drug safety, Health Canada through the Canada Vigilance Program collects information on serious and unexpected side effects of drugs. If you suspect you have had a serious or unexpected reaction to this drug you may notify Canada Vigilance:

Online: www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Toll free phone: 1-866-234-2345

Toll free fax: 1-866-678-6789

Postage Paid Mail: Canada Vigilance Program

Health Canada

AL 0701C

Ottawa, Ontario K1A 0K9

NOTE: Should you require information related to the management of the side effect, please contact your health care provider. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found by contacting the sponsor, Jubilant DraxImage Inc., at 1-888-633-5343

This leaflet was prepared by:

Jubilant DraxImage Inc.

16751 Trans Canada Highway

Kirkland, QC

Canada, H9H 4J4

Last revised: December 6, 2010

DRAXIMAGE® is a Registered Trademark of Jubilant DraxImage Inc.



213531



ENGLISH

DRAXIMAGE® Sestambi

(Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Sestambi Injection)

Radiodiagnostic Agent
(Myocardial Imaging)

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous Injection	1.0 mg/vial	None. For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.

DESCRIPTION

Physical Characteristics

Technetium Tc-99m decays by isomeric transition with physical half-life of 6.02 hours¹. Photons that are useful for detection and imaging studies are listed in Table 1.

Table 1 - Principle Radiation Emission Data

Radiation	Mean % per Disintegration	Mean Energy (keV)
Gamma-2	89.07	140.5

External Radiation

The specific gamma ray constant for Tc-99m is 5.4 microcoulombs/kg-MBq-hr (0.78 R/mCi-hr) at 1 cm. The first half value layer is 0.017 cm of Pb. A range of values for the relative attenuation of the radiation emitted by the radionuclide that results from interposition of various thicknesses of Pb is shown in Table 2. To facilitate control of the radiation exposure from megabecquerel (millicurie) amounts of this radionuclide, the use of a 0.25 cm thickness of Pb will attenuate the radiation emitted by a factor of 1 000.

Table 2 - Radiation Attenuation by Lead Shielding

Shield Thickness (Pb) cm	Coefficient of Attenuation
0.017	0.5
0.08	10 ⁻¹
0.16	10 ⁻²
0.25	10 ⁻³
0.33	10 ⁻⁴

To correct for physical decay of this radionuclide, the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration are shown in Table 3.

Table 3 - Physical Decay Chart; Tc-99m Half-Life 6.02 hours

Hours	Fraction Remaining
0*	1.000
1	0.891
2	0.794
3	0.708
4	0.631
5	0.562
6	0.501
7	0.447
8	0.398
9	0.355
10	0.316
11	0.282
12	0.251

* Calibration time

INDICATIONS AND CLINICAL USE

DRAXIMAGE® Sestambi is indicated for:

- myocardial perfusion imaging for the diagnosis and localization of myocardial infarction
- diagnosis and localization of ischaemic heart disease and coronary artery disease
- assessment of global ventricular function by the first pass technique.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

Radiopharmaceuticals should be used only by those health professionals who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

In studying patients in whom cardiac disease is known or suspected, care should be taken to assure continuous monitoring and treatment in accordance with safe, accepted clinical procedure.

The contents of the kit are not radioactive. However, after the Sodium Perchnetate Tc 99m Injection is added, adequate shielding of the final preparation must be maintained to minimize radiation exposure to occupational workers and patients.

Ideally, examination using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability, should be performed during the first ten days following the onset of menses.

General

The contents of the vial are intended only for use in the preparation of Technetium Tc 99m Sestambi Injection and are not to be administered directly to the patient without first undergoing the preparative procedure.

As in the use of other radioactive material, care should be taken to minimize radiation exposure to the patients consistent with proper patient management, and to minimize radiation exposure to occupational workers.

The components of the reagent vial are sterile and non-pyrogenic. It is essential that the user follow the directions carefully and adheres to strict aseptic techniques.

The Technetium Tc-99m labelling reactions involved depend on maintaining the tin (stannous ion) in the reduced state. Hence, Sodium Perchnetate Tc 99m Injection containing oxidants should not be employed.

Radiopharmaceuticals should be used only by those medical practitioners who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to evaluate carcinogenic potential or whether Technetium Tc 99m Sestambi affects fertility in males or females. As with other radiopharmaceuticals which distribute intracellularly, there may be an increased risk of chromosome damage from Auger electrons if nuclear uptake occurs.

In comparison with most other diagnostic technetium labeled radiopharmaceuticals, the radiation dose to the ovaries (1.5 rads/30 mCi at rest, 1.2 rads/30 mCi at exercise) is high. Minimal exposure (ALARA) is necessary in women of childbearing capability (see RADIATION DOSIMETRY section).

The active intermediate, Cu(MIBI)₂BF₄, was evaluated for genotoxic potential in a battery of five tests. No genotoxic activity was observed in the Ames, CHO/HPRT and sister chromatid exchange test (all *In Vitro*). At cytotoxic concentration (20 µg/mL), an increase in cells with chromosome aberrations was observed in the *In Vitro* human lymphocyte assay. Cu(MIBI)₂BF₄ did not show genotoxic effects in the *In Vivo* mouse micronucleus test at a dose which caused systemic and bone marrow toxicity (9 mg/kg, > 600 x maximal human dose).

Contamination

The following measures should be taken for up to 12 hours after receiving the radiopharmaceutical product: Toilet should be used instead of urinal. Toilet should be flushed several times after use. If blood or urine gets onto clothing such clothing should be washed separately or stored for 1 to 2 weeks to allow for decay.

Special precautions such as bladder catheterization should be taken following administration to incontinent patients to minimize the risk of radioactive contamination of clothing, bed linen and the patient's environment.

Special Populations

Pregnant Women

Animal reproduction and teratogenicity studies have not been conducted with Technetium Tc 99m Sestambi. It is also not known whether Technetium Tc 99m Sestambi can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. There have been no studies in pregnant women. Technetium Tc 99m Sestambi should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Ideally, examination using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability, should be performed during the first ten days following the onset of menses.

Nursing Women

Technetium Tc-99m is excreted in human milk during lactation. It is not known whether Technetium Tc 99m Sestambi is excreted in human milk. Therefore, formula feedings should be substituted for breast feedings.

Pediatric

Safety and effectiveness in children below the age of 18 have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Adverse events were evaluated in 3 741 adults who were evaluated in clinical studies. Of these patients, 3 068 (77 % men, 22 % women, and 0.7 % of the patient's genders were not recorded) were in cardiac clinical trials and 673 (100 % women) in breast imaging trials. Cases of angina, chest pain, and death have occurred in cardiac imaging studies. Adverse events reported at a rate of 0.5 % or greater reported after receiving Technetium Tc 99m Sestambi administration are shown in the following table:

Table 4 - Selected Adverse Events Reported in ≥ 0.5 % of Patients who Received Technetium Tc 99m Sestambi in Either Breast or Cardiac Clinical Studies*

Body System	Breast Studies		Cardiac Studies	
	Women n=673	Men n=685	Men n=2361	Total n=3046
Headache	11 (1.6 %)	2 (0.3 %)	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)
Chest Pain / Angina	0 (0 %)	18 (2.6 %)	46 (1.9 %)	64 (2.1 %)
ST segment changes	0 (0 %)	11 (1.6 %)	29 (1.2 %)	40 (1.3 %)
Nausea	4 (0.6 %)	1 (0.1 %)	2 (0.1 %)	3 (0.1 %)
Taste Perversion	129 (19.2 %)	60 (8.8 %)	157 (6.6 %)	217 (7.1 %)
Parosmia	8 (1.2 %)	6 (0.9 %)	10 (0.4 %)	16 (0.5 %)

* Excludes the 22 patients whose gender were not recorded.

In the clinical studies for breast imaging, breast pain was reported in 12 (1.7 %) of the patients. In 11 of these patients the pain appears to be associated with biopsy/surgical procedures.

The following adverse reactions have been reported in ≤ 0.5 % of patients: signs and symptoms consistent with seizure occurring shortly after administration of the agent, transient arthritis, angioedema, arrhythmia, dizziness, syncope, vomiting, abdominal pain, pruritis, rash, urticaria, and severe hypersensitivity characterized by dyspnea, hypotension, bradycardia, asthma and vomiting within two hours after a second injection of Technetium Tc 99m Sestambi. A few cases of flushing, edema, injection site inflammation, dry mouth, fever, and fatigue have also been attributed to administration of the agent.

It should be noted that the above data on Adverse Events Reported in Breast Studies is provided for safety information purposes; the DRAXIMAGE® Sestambi product is not indicated for breast imaging.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage

The suggested dose range for I.V. administration to be employed in the average patient (70 kg) is: 370 - 1 110 MBq (10 - 30 mCi).

Administration

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to patient administration. Radiochemical purity should be checked prior to patient administration. Do not use if radiochemical purity is less than 90 %.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Store at 2 to 25 °C before reconstitution and 15 to 25 °C after reconstitution.

Instructions for Preparation and Use

Preparation of Technetium Tc 99m Sestambi from the Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Sestambi Injection is done by the following aseptic procedure:

- Prior to adding the Sodium Perchnetate Tc 99m Injection to the vial, inspect the vial carefully for the presence of damage, particularly cracks, and do not use the vial if found.
- Waterproof gloves should be worn during the preparation procedure. Remove the plastic disc from the vial and swab the top of the vial closure with alcohol to sanitize the surface.
- Place the vial in a suitable radiation shield with a fitted radiation cap.
- With a sterile shielded syringe, aseptically obtain additive-free, sterile, non-pyrogenic Sodium Perchnetate Tc 99m Injection (max. 5.6 GBq (150 mCi)) in approximately 1 to 3 mL.
- Aseptically add the Sodium Perchnetate Tc 99m Injection to the vial in the lead shield. Without withdrawing the needle, remove an equal volume of headspace to maintain atmospheric pressure within the vial.
- Shake vigorously, about 5 to 10 quick upward-downward motions.
- Remove the vial from the lead shield and place upright in a boiling water bath for 10 minutes. Timing for 10 minutes is begun as soon as the water begins to boil again. Do not allow the boiling water bath to come in contact with the aluminum crimp.
- Remove the vial from the water bath, place in the lead shield and allow to cool for fifteen minutes.
- Using proper shielding, the vial containing the reconstituted solution should be visually inspected for particulates and/or discoloration prior to injection.
- Complete and affix the "radioactive contents" label to the vial shield.
- Aseptically withdraw material for use within six (6) hours. Store the reconstituted vial at 15 to 25 °C. The vial contains no preservative.

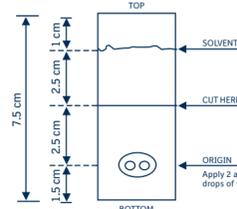
NOTE: The potential for cracking and significant contamination exists whenever vials containing radioactive material are heated.

Determination of Radiochemical Purity in Technetium Tc 99m Sestambi

- Obtain a Baker-Flex Aluminum Oxide coated, plastic TLC plate, #1 B-F, pre-cut to 2.5 cm x 7.5 cm.
- Dry the plate or plates at 100 °C for 1 hour and store in a desiccator. Remove pre-dried plate from the desiccator just prior to use.
- Apply 1 drop of ethanol*, using a 1 mL syringe with a 22 - 26 gauge needle, 1.5 cm from the bottom of the plate. The spot should not be allowed to dry.
- Add 2 drops of Technetium Tc 99m Sestambi solution, side by side on top of the ethanol* spot. Return the plate to the desiccator and allow the sample spot to dry (typically 15 minutes).
- The TLC tank is prepared by pouring ethanol* to a depth of 3 - 4 mm. Cover the tank and let it equilibrate for - 10 minutes.
- Develop the plate in the covered TLC tank in ethanol* for a distance of 5 cm from the point of application.
- Cut the TLC plate 4 cm from the bottom and measure the Tc-99m activity in each piece by appropriate radiation detector.
- Calculate the % Tc-99m Sestambi as:

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

- The dose should contain Tc-99m Sestambi ≥ 90 %. Do not use if radiochemical purity is less than 90 %.



ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Technetium Tc 99m Sestambi is cationic Tc-99m complex which has been found to accumulate in viable myocardial tissue in proportion to regional blood flow, analogous to Thallous Chloride Tl-201.

Animal cross-over experiments using Tl-201 and ^{99m}Tc-sestambi have confirmed that the myocardial distribution of ^{99m}Tc-sestambi correlates well with regional myocardial perfusion. Scintigraphic images obtained in animals and man after the intravenous administration of Tc 99m Sestambi have been comparable to those obtained with Tl-201 in normal and infarcted myocardial tissue.

The major metabolic pathway for clearance of ^{99m}Tc-sestambi is the hepatobiliary system. Activity from the gallbladder appears in the intestines within one hour of injection. Twenty-seven percent of the injected dose is excreted in the urine, and approximately thirty-three percent of the injected dose is cleared through the feces in 48 hours. The agent is excreted without any evidence of metabolism.

Pulmonary activity is negligible even immediately after injection. Blood clearance studies indicate that the fast clearing component clears with a t_{1/2} of 4.3 minutes at rest and clears with a t_{1/2} of 1.6 minutes under exercise conditions. At five minutes post injection about 8 % of the injected dose remains in circulation. The myocardial t_{1/2} is approximately seven hours after a rest or exercise injection. The t_{1/2} for the liver is approximately 35 minutes after a rest or exercise injection. The ideal imaging time reflects the best compromise between heart count rate and surrounding organ uptake. There is no evidence for change in myocardial distribution (redistribution), therefore imaging at delayed times is possible.

Myocardial uptake which is coronary flow dependent is 1.5 % of the injected dose at exercise and 1.2 % at rest. Animal studies have shown that uptake is not blocked when the sodium pump mechanism is inhibited.

RADIATION DOSIMETRY

Estimates of radiation doses to organs and tissues of an average patient (70 kg) per 1 110 MBq (30 mCi) of ^{99m}Tc-sestambi injected intravenously are shown in Table 5.

Table 5 - Radiation Dose Estimates for ^{99m}Tc-sestambi Estimated Radiation Absorbed Dose

Organ	REST		4.8 hour void	
	rads/30 mCi	mGy/1 110 MBq	rads/30 mCi	mGy/1 110 MBq
Breasts	0.2	2.0	0.2	1.9
Gallbladder Wall	2.0	20.0	2.0	20.0
Small Intestine	3.0	30.0	3.0	30.0
Upper Large Intestine Wall	5.4	55.5	5.4	55.5
Lower Large Intestine Wall	3.9	40.0	4.2	41.1
Stomach Wall	0.6	6.1	0.6	5.8
Heart Wall	0.5	5.1	0.5	4.9
Kidneys	2.0	20.0	2.0	20.0
Liver	0.6	5.8	0.6	5.7
Lungs	0.3	2.8	0.3	2.7
Bone Surfaces	0.7	6.8	0.7	6.4
Thyroid	0.7	7.0	0.7	

DRAXIMAGE^{MD} Sestambi

(Trousse pour la préparation du sestambi injectable marqué au technétium-99m)

Agent de diagnostic radiopharmaceutique (Scintigraphie myocardique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

DESCRIPTION

Caractéristiques physiques

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

Tableau 1 - Données relatives au principal rayonnement

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

Émission de rayons

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

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

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

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

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

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

^a Au moment de l'étalonnage.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DRAXIMAGE^{MD} Sestambi est indiqué pour :

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

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Chez les patients présentant une cardiopathie connue ou soupçonnée, il importe d'assurer une surveillance continue et d'instaurer un traitement conforme aux pratiques cliniques sûres et reconnues. Le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Cependant, après l'ajout du Pertechénate de Sodium Tc 99m Injectable, la préparation finale doit être protégée en tout temps par un blindage adéquat, afin de réduire au minimum l'exposition du personnel hospitalier et des patients aux rayonnements émis par le produit.

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

Généralités

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

Comme dans le cas de tout autre produit radioactif, il faut veiller à limiter l'exposition des patients aux rayonnements, dans la mesure où ces précautions sont compatibles avec le traitement qu'ils reçoivent. Il faut également veiller à limiter l'exposition du personnel hospitalier aux rayonnements. Le contenu de la fiole est stérile et aprotène. Il est essentiel que l'utilisateur suive scrupuleusement les directives et emploie une technique aseptique stricte.

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

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

Carcinogénèse, mutagenèse et effet sur la fertilité

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

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

Le pouvoir génotoxique de l'intermédiaire Cu(MIBI)₂BF₆ a été évalué dans une batterie de cinq épreuves. Aucun effet génotoxique n'a été observé lors des tests *in vitro* de Ames, des cellules CHO pourvues du marqueur génétique HPRT et de l'échange des chromatides sœurs. A des concentrations cytotoxiques (≥ 20 µg/ml), le Cu(MIBI)₂BF₆ a entraîné une augmentation des anomalies chromosomiques lors d'un test *in vitro* sur des lymphocytes humains. Le Cu(MIBI)₂BF₆ n'a cependant pas eu d'effet génotoxique lors du test *in vivo* du micronoyau chez la souris, à une dose (9 mg/kg) entraînant une toxicité médullaire et générale chez le rongeur (9 mg/kg > 600 fois la dose maximale administrée à l'humain).

Contamination

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

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

Populations et cas particuliers

Grossesse

Le pouvoir tératogène du sestambi marqué au technétium-99m et ses effets potentiels sur la reproduction n'ont pas fait l'objet d'études chez les animaux. De plus, on ignore si l'administration de ce produit durant la grossesse peut altérer la capacité de reproduction ou causer du tort au fœtus. Aucune étude n'ayant été menée chez la femme enceinte, le sestambi marqué au technétium-99m ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas d'absolute nécessité. Idéalement, les examens à l'aide d'agents radiopharmaceutiques doivent être effectués au cours des dix premiers jours après le début des règles chez les femmes en âge de procréer, en particulier s'il s'agit d'une exploration non urgente.

Allaitement

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

Enfants

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Tableau 4 – Exemples d'effets indésirables signalés pour ≥ 0,5 % des patients ayant reçu du sestambi marqué au technétium-99m dans le cadre d'essais cliniques sur l'imagerie cardiaque ou la scintigraphie mammaire¹.

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

¹ Exclusion faite des 22 patients dont le sexe n'a pas été consigné.

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

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

Administration

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

Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut vérifier l'œiil nu tout produit destiné à l'administration par voie parentérale avant son utilisation, afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Conserver à une température de 2 à 25 °C avant la reconstitution et de 15 à 25 °C après la reconstitution.

Directives pour la préparation et l'usage

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

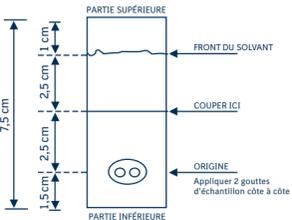
- Avant d'ajouter le Pertechénate de Sodium Tc 99m Injectable au contenu de la fiole, vérifier soigneusement que celle-ci ne présente ni fissure ni altération d'aucune sorte. Dans le cas contraire, ne pas l'utiliser.
- Porter des gants imperméables à l'eau durant la préparation. Retirer le disque de plastique de la fiole et désinfecter le bouchon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- Placer la fiole dans une encobite blindée appropriée munie d'un bouchon adéquat.
- Dans une seringue stérile blindée, prélever aseptiquement environ 1 à 3 ml (5,6 GBq [150 mCi] maximum) de Pertechénate de Sodium Tc 99m Injectable stérile, aprotène et exempt d'agent de conservation.
- Introduire le Pertechénate de Sodium Tc 99m Injectable de manière aseptique dans la fiole préalablement blindée. Avant de retirer l'aiguille, aspirer un volume d'air égal au volume de solution injecté, afin que la pression interne soit en équilibre avec la pression atmosphérique.
- Agiter vigoureusement le tout d'un rapide mouvement de va-et-vient répété 5 à 10 fois.
- Retirer la fiole de son blindage et l'introduire à la verticale dans un bocal d'eau bouillante pendant 10 minutes, à partir du moment où l'eau se remet à bouillir. Prendre garde à ce que l'eau bouillante n'entre en contact avec le sceau d'aluminium.
- Retirer la fiole du bain-marie, la placer dans le contenant blindé et la laisser refroidir pendant 15 minutes.
- Avant de l'injecter, et en utilisant un blindage approprié, vérifier que la solution reconstituée est exempte de particules en suspension et qu'elle n'a pas changé de couleur.
- Inscrire les renseignements pertinents sur une étiquette d'identification des produits radioactifs et l'apposer sur le contenant blindé dans lequel se trouve la fiole.
- Retirer de manière aseptique la quantité de produit à utiliser dans les six (6) heures et conserver le reste de la solution reconstituée à une température de 15 à 25 °C. La fiole ne contient aucun agent de conservation.

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

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

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

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc} - \text{Sestambi} = \frac{\text{uCi partie supérieure}}{\text{uCi partie supérieure} + \text{uCi partie inférieure}} \times 100$$
- La dose doit contenir ≥ 90 % de ^{99m}Tc-sestambi. Ne pas utiliser si la pureté radiochimique est inférieure à 90 %.



MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

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

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

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

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

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

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

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

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

ÉTUDE DE BIODISTRIBUTION COMPARATIVE CHEZ L'ANIMAL

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

Dose

Chaque rat a reçu une dose de 50 µCi.

Reconstitution des fioles

La fiole