

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

LIPIOCIS, solution pour injection.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Esters éthyliques des acides gras iodés [¹³¹ I] de l'huile d'oëillette	1110 MBq/ml à calibration
--	---------------------------

La quantité conditionnée par flacon est de 2 ml soit 2220 MBq à calibration.

La calibration est fixée à 12 heures, 4 jours après la fabrication. L'iode-131 dont la période est de 8,02 jours émet les principaux rayonnements suivants :

Emissions électroniques			Emissions photoniques		
Nature	Energie (MeV) max	(%)	Nature	Energie (MeV)	(%)
β-	0,248	2,1	X,	0,08	2,6
	0,304	0,6	γ	0,284	6,1
	0,334	7,4			
	0,606	89,5			
	0,807	0,4			
			0,365	81,1	
			0,637	7,2	
			0,723	1,8	

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'injection du LIPIOCIS se déroule de la façon suivante :

- étude initiale du retour portal par une injection intra-artérielle splénique ou mésentérique supérieure de produit de contraste radiologique iodé hydrosoluble.
- artériographie hépatique avec, en fin d'artériographie, une injection intra-artérielle hépatique de 2 ml de LIPIOCIS correspondant à une activité de 2220 MBq.

L'injection se fait lentement et directement dans le cathéter (cathétérisme non sélectif mis en place par abord fémoral) au moyen d'une seringue en verre protégée.

Lorsque l'état du patient le permet, d'autres injections intra-artérielles de 2220 MBq de LIPIOCIS peuvent être effectuées 2, 5, 8 et 12 mois après la première injection.

4.3. Contre-indications

- patients de la classe III d'Okuda,
- métastases extra-hépatiques,
- insuffisances respiratoire ou rénale sévères,
- allergie à l'iode,
- contre-indications à l'artériographie hépatique,
- leucopénie inférieure à 1500/mm³ ou thrombopénie inférieure à 50000/mm³,
- femme enceinte.

4.4. Mises en garde et Précautions particulières d'utilisation

Le risque de pneumopathie infiltrative diffuse potentiellement grave doit conduire à une surveillance pulmonaire. Ces pneumopathies surviennent environ 1 mois après l'injection de LIPIOCIS, le plus souvent après la 2^{ème} injection. Elles se manifestent cliniquement par l'apparition d'une dyspnée, parfois associée à une toux sèche et des crépitations bilatéraux. Il est donc recommandé de réaliser une radiographie thoracique avant la réalisation de chaque injection de LIPIOCIS et devant toute symptomatologie respiratoire.

Le blocage de la fixation thyroïdienne de l'iode radioactif n'est pas nécessaire compte-tenu de l'absence de fixation thyroïdienne lors des études de biodistribution.

De même, aucune fixation thyroïdienne n'a été constatée sur les scintigraphies post-thérapeutiques.

Toutes les précautions d'emploi relatives au produit de contraste radiologique iodé utilisé pour l'artériographie doivent être respectées. Celle-ci doit se dérouler sous la responsabilité d'un médecin radiologue.

Les conditions d'asepsie et de sécurité exigées pour une injection intra-artérielle hépatique doivent être respectées. Cette injection doit être effectuée par un médecin qualifié disposant de moyens adéquats de surveillance et de réanimation.

Cette injection ne peut être réalisée que dans des locaux agréés pour l'utilisation de radioéléments en sources non scellées.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées ayant obtenu l'autorisation nationale appropriée pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.

Seules les personnes autorisées peuvent, dans un cadre hospitalier, recevoir, utiliser et administrer ce produit radiopharmaceutique. Sa réception, sa conservation, son utilisation, son transfert et sa destruction sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés en respectant les règles de radioprotection et les exigences de qualité pharmaceutique.

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

Aucune connue à ce jour.

4.6. Grossesse et allaitement

Le LIPIOCIS ne doit pas être administré à la femme enceinte.

Chez la femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée avant l'administration de LIPIOCIS. Une contraception doit être instituée et poursuivie après l'administration au moins pendant 1 an. L'allaitement doit être arrêté.

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

Aucun connu à ce jour.

4.8. Effets indésirables

L'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice thérapeutique attendu. L'activité injectée doit être telle que l'efficacité thérapeutique soit maximale avec une irradiation minimale du tissu non tumoral.

Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques de cancérogenèse et de mutations génétiques liés aux radiations sont moindres que ceux de la maladie elle-même.

Effets indésirables observés relativement fréquemment :

- fièvre modérée et transitoire (29%),
- perturbation modérée et transitoire du bilan biologique hépatique (20%),
- douleurs lors de l'injection (12,5%).

Effets indésirables observés plus rarement :

- leucopénie modérée et réversible (7%),
- pneumopathies infiltratives diffuses graves (2%).

5.9. Surdosage

Le conditionnement, en injection monodose, rend impossible un surdosage par inadvertance.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Produit de contraste à usage exclusivement thérapeutique.

Le principe du traitement des hépatocarcinomes par voie intra-artérielle hépatique est fondé sur l'existence d'une hypervascularisation artérielle du carcinome hépatocellulaire.

Injecté par voie intra-artérielle hépatique, le LIPIOCIS suit le flux artériel préférentiellement vers la formation tumorale dont il embolise les microvaisseaux. Le reste se répartit dans le volume hépatique non tumoral. Ainsi le LIPIOCIS se trouve à une concentration plus élevée dans la tumeur que dans le foie non tumoral.

Les propriétés cytotoxiques dues au rayonnement β^- émis par le radionucléide iode-131, entraînent par irradiation une régression tumorale et une réduction du thrombus néoplasique, potentialisées par l'ischémie locale due aux propriétés physico-chimiques du LIPIOCIS.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intra-artérielle hépatique, le LIPIOCIS se distribue essentiellement dans le foie et les poumons.

Il n'y a pas de fixation thyroïdienne ou médullaire.

Durant les 24 premières heures, 75 à 90 % de l'activité administrée est localisée dans le foie, et 10 à 25 % dans les poumons. Dans le foie, l'activité tumorale est très intense avec des rapports de fixation à la 24^{ème} heure, foie tumoral/foie non tumoral, compris entre 2,3 et 12.

La fixation intra-tumorale se fait au premier passage. Il n'a pas été décelé de recirculation. On peut cependant constater une augmentation de l'activité pulmonaire dans les 2 jours suivant l'injection puis une décroissance de cette activité avec une demie-vie effective de 4 à 5 jours, ce qui pourrait correspondre à un relargage du LIPIOCIS fixé dans le foie non tumoral.

La demie-vie effective est d'environ 5,5 jours dans le foie tumoral et d'environ 3,5 jours dans le foie non tumoral.

L'élimination est essentiellement urinaire, 30 à 50 % de l'activité administrée est éliminée en une semaine avec un taux d'excrétion relativement stable ; l'élimination fécale est très faible (3 % en 5 jours).

La radioactivité mesurée dans les prélèvements sanguins est toujours minime.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez le lapin, des données expérimentales ont mis en évidence une toxicité hépatique dose-dépendante des esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'oeillette (produit non radioactif), caractérisée par une augmentation des transaminases et de la bilirubine sérique et par une nécrose hépatocytaire essentiellement du parenchyme proche de la tumeur. Le retour à la normale des concentrations sériques a été constaté au 7^{ème} jour suivant l'injection pour des doses inférieures à 0,30 ml/kg.

Des phénomènes similaires ont également été constatés chez le chien.

Le LIPIOCIS n'étant pas un agent thérapeutique nécessitant une administration régulière ou continue, les études de mutagenèse et de cancérogenèse n'ont pas été réalisées.

5.4. Dosimétrie

L'irradiation du tissu non tumoral varie selon des paramètres physiopathologiques individuels, ce qui doit être pris en compte pour l'interprétation des données dosimétriques ci-dessous.

Les doses de radiations absorbées par MBq d'activité injectée sont : (m \pm écart type)

- 43 \pm 22 mGy pour le foie tumoral,
- 5 \pm 4 mGy pour le foie non tumoral,
- 3 \pm 1 mGy pour les poumons,
- 0,47 mGy pour les ovaires,
- 0,5 mGy pour le corps entier (irradiation due à l'émission γ de l'iode - 131 fixé par le foie et les poumons) soit, pour l'injection de l'activité thérapeutique préconisée, une dose moyenne de radiations absorbées de 95 Gy pour le foie tumoral, de 11 Gy pour le foie non tumoral et de 1 Gy pour les ovaires.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.2. Durée de conservation

3 jours à partir de la date de calibration indiquée sur l'étiquette, soit 7 jours à partir de la fabrication.

6.3. Précautions particulières de conservation

Le LIPIOCIS doit être conservé à température ambiante dans son emballage d'origine.

6.4. Nature et contenance du récipient

Le LIPIOCIS est conditionné en flacon conique de 4 ml en verre moulé de type I.

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Le laboratoire utilisateur pourra vérifier la pureté radiochimique par chromatographie ascendante sur couche mince de la façon suivante : La solution à analyser est préparée en diluant 0,1 ml de LIPIOCIS dans 1 ml d'acétone.

Déposer 5 μ l de cette solution à 2 cm du bord inférieur du support, sécher et laisser migrer l'éluant sur 10 cm.

support : cellulose F 1440 LS 5254 (Schleicher et Schüll ou similaire)

éluant : éther éthylique / éther de pétrole 40-65 °C (1/2)

Rf LIPIOCIS : 0,9-1,0

Rf iode : 0,0-0,1

Laisser sécher et déterminer la répartition de la radioactivité avec un appareil approprié.

L'activité de la tache correspondant au LIPIOCIS doit être supérieure ou égale à 95 % de l'activité totale.

Les précautions convenables seront prises pour assurer la radioprotection du personnel et de l'environnement lors de l'utilisation des produits radiopharmaceutiques. De telles précautions doivent être également prises concernant la radioactivité éliminée par les patients.

Après l'injection thérapeutique, le patient doit être hospitalisé en chambre protégée de Médecine Nucléaire pendant une durée minimale de 6 jours durant lesquels ses urines doivent être collectées, les visites étant interdites pendant les 3 premiers jours.

L'élimination des déchets devra être faite en accord avec les règlements nationaux.

7. PRESENTATION ET IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

55 8676-6: 2 ml de solution en flacon (verre).

8. CONDITIONS DE DELIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CIS bio international
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX, FRANCE
Tel. : +33-01.69.85.70.70
Fax : +33-01.69.85.70.71

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

22 février 2005