

NanoHSA-ROTOP, 0,5 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel **de**

Zusammensetzung

Wirkstoffe:

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg nanokolloidales menschliches Albumin.

Hilfsstoffe:

Zinn(II)-chlorid-dihydrat, Glucose, Poloxamer 238, Natriummonohydrodrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Dodecanatriumfitat, Pro Durchstechflasche hat es 217 µg Natrium

Spezifikation der gebrauchsfertigen Injektionssuspension

Volumen: 1 - 5 ml
Farbe: klar, farblos
Partikel: zu mehr als 95 % kleiner 80 nm
[^{99m}Tc] Albumin nanokolloidal: ≥ 95 %
pH-Wert: 7 bis 8

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Mindestens 95 % der kolloidalen Partikel aus menschlichem Albumin haben einen Durchmesser von ≤ 80 nm.

NanoHSA-ROTOP wird aus menschlichem Serumalbumin hergestellt, das aus menschlichen Blutspenden stammt, die gemäss den EWG-Verordnungen getestet wurden. Das Radionuklid ist nicht Teil des Kits.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist nur für den diagnostischen Gebrauch bestimmt. Es ist für Erwachsene und für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe indiziert.

Nach der Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)-Lösung ist die erhaltene Lösung von nanokolloidalem Technetium (^{99m}Tc)-Albumin angezeigt:

- Lymphoszintigraphie zum Nachweis der Integrität des lymphatischen Systems und zur Unterscheidung zwischen venöser und lymphatischer Obstruktion.
- Präoperative Bildgebung und intraoperativer Nachweis von Sentinel-Lymphknoten bei Melanom, Brustkrebs, Peniskarzinom, Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und Vulvakarzinom

Dosierung/Anwendung

Art der Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur von geschultem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das über technisches Fachwissen zur Durchführung und Interpretation von entsprechenden Bildgebungsverfahren verfügt.

Dosierung

Erwachsene und ältere Personen

Subkutane Anwendung

- Lymphatischer Scan: Die empfohlene Aktivität bei Einzel- oder Mehrfachinjektionen durch subkutane (interstitielle) Injektionen beträgt 20 bis 110 MBq pro Injektionsstelle.

- Nachweis von Sentinel-Knoten:
 - Die Dosis hängt vom Zeitintervall zwischen der Injektion und der Bildaufnahme oder der Operation ab.
 - Melanom: 10 bis 120 MBq in mehreren Dosen durch intradermale peritumorale Injektion.
 - Mammakarzinom: 5- 200 MBq in mehreren Dosen von jeweils 5- 20 MBq, die durch intradermale oder subdermale oder periareoläre Injektion (oberflächliche Tumore) und durch intratumorale oder peritumorale Injektion (tiefe Tumore) verabreicht werden.
 - Peniskarzinom: 40 - 130 MBq in mehreren Dosen von je 20 MBq, die intradermal um den Tumor herum verabreicht werden.
 - Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle: 15 - 120 MBq zur Verabreichung durch einfache oder mehrfache peritumorale Injektionen
 - Vulvakarzinom: 60 - 120 MBq zur Verabreichung durch peritumorale Injektion.

Nierenschädigung/Hepatische Beeinträchtigung

Eine sorgfältige Abwägung der zu verabreichenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenbelastung möglich ist.

Kinder

Es wird empfohlen, die an Kinder und Jugendliche zu verabreichenden Aktivitäten entsprechend dem empfohlenen, an das Körpergewicht angepassten Aktivitätsbereich der Erwachsenen zu berechnen. Die Pädiatrische Task Group der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM 1990) empfiehlt, die verabreichte Aktivität entsprechend dem Körpergewicht zu berechnen, wie in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Gewicht (kg)	Faktor	Gewicht (kg)	Faktor	Gewicht (kg)	Faktor
3	0,10	22	0,50	42	0,78
4	0,14	24	0,53	44	0,80
6	0,19	26	0,56	46	0,82
8	0,23	28	0,58	48	0,85
10	0,27	30	0,62	50	0,88
12	0,32	32	0,65	52 - 54	0,90
14	0,36	34	0,68	56 - 58	0,92
16	0,40	36	0,71	60 - 62	0,96
18	0,44	38	0,73	64 - 66	0,98
20	0,46	40	0,76	68	0,99

Für die Anwendung bei Kindern ist es möglich, das Produkt vor der Verabreichung zu verdünnen.

Art der Anwendung

- Lymphoszintigraphie: Das Produkt wird durch einfache oder mehrfache subkutane Injektionen verabreicht, abhängig von den zu untersuchenden anatomischen Bereichen und vom Zeitintervall zwischen Injektion und Bildgebung. Das injizierte Volumen sollte 0,2 - 0,3 ml nicht überschreiten. Ein Volumen von mehr als 0,5 ml pro Injektionsstelle darf nicht appliziert werden. Die subkutane Injektion sollte gegeben werden, nachdem durch Aspiration überprüft wurde, dass kein Blutgefäss versehentlich punktiert wurde.

- Nachweis von Sentinel-Lymphknoten:

- Melanom: Die Aktivität wird in vier Dosen um den Tumor/ die Narbe herum verabreicht, indem Volumina von 0,1 - 0,2 ml injiziert werden.
- Mammakarzinom: eine einzige Injektion in kleinem Volumen (0,2 ml) wird empfohlen. Mehrfachinjektionen können unter besonderen Umständen/Konditionen eingesetzt werden. Bei oberflächlichen Injektionen können grosse Injektionsvolumina den normalen Lymphfluss stören; daher werden Volumina von 0,05 - 0,5 ml empfohlen. Bei peritumoralen Injektionen können grössere Volumina (z.B. 0,5 - 1,0 ml) verwendet werden.
- Peniskarzinom: Die Dosis sollte dreissig Minuten nach lokaler Sprayanästhesie durch intradermale Injektion in drei oder vier Depots von 0,1 ml um den Tumor von 0,3 - 0,4 ml verabreicht werden. Bei grossen Tumoren, die nicht auf die Eichel beschränkt sind, kann das Produkt in der Vorhaut verabreicht werden.
- Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle: Die Aktivität wird in zwei bis vier Dosen um den Tumor/die Narbe herum in einem Gesamtvolumen von 0,1 - 1,0 ml verabreicht.

- Panikarzinom: die Aktivität wird in vier peritumoralen Dosen in einem Gesamtvolumen von 0,2 ml verabreicht.

Vorsichtsmassnahmen, die vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffen sind

Dieses Arzneimittel sollte vor der Verabreichung an den Patienten rekonstituiert werden. Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung an den Patienten siehe Abschnitt Anweisungen für die Zubereitung. Dieses Produkt ist nicht zur regelmässigen oder kontinuierlichen Verabreichung bestimmt.

Bildgebung

- Lymph-Scan:

- Bei der Bildgebung der unteren Extremitäten werden dynamische Bilder unmittelbar nach der Injektion und statische Bilder 30 - 60 Minuten später aufgenommen.
- Beim parasternalen Lymph-Scan können wiederholte Injektionen und zusätzliche Bilder erforderlich sein.

- Erkennung von Sentinel-Knoten
- Melanom: Lymphoszintigraphische Bilder werden beginnend nach der Injektion und danach regelmässig aufgenommen, bis der Sentinel-Lymphknoten sichtbar wird.
- Mammakarzinom: Szintigraphische Bilder der Brust- und Axillarregion können durch Früherkennung (15 - 30 Minuten) und Späterkennung (3 - 18 Stunden) nach der Injektion erstellt werden.
- Peniskarzinom: Unmittelbar nach der Injektion kann eine dynamische Bildgebung durchgeführt werden, gefolgt von einer statischen Bildgebung nach 30 Minuten, 90 Minuten und 2 Stunden nach der Injektion mit Hilfe einer Doppelkopf-Gammakamera.
- Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle: die dynamische Aufnahme kann unmittelbar nach der Injektion für 20 bis 30 Minuten durchgeführt werden. Zwei oder drei gleichzeitige statische Aufnahmen von einer oder beiden Seiten in der anterioren und lateralen Projektion werden empfohlen. Statische Bilder können nach 2 Stunden, 4 - 6 Stunden oder kurz vor der Operation wiederholt werden. Die SPECT-Bildgebung kann die Identifizierung von Sentinel-Lymphknoten, insbesondere in der Nähe der Injektionsstelle, verbessern. Eine wiederholte Injektion und Bildgebung kann in Betracht gezogen werden; es wird jedoch die Durchführung einer Halsdissektion bevorzugt, um einen falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten zu vermeiden.
- Vulvares Karzinom: Die Bildaufnahme soll beginnend nach der Injektion und danach alle 30 Minuten erfolgen, bis der oder die Sentinel-Knoten sichtbar sind. Die Injektion und die Bilder können am Tag vor der Operation oder am Tag der Operation durchgeführt werden. Empfohlen wird eine planare Bildaufnahme für 3 - 5 Minuten in anteriorer und lateraler Ansicht sowie anschliessende SPECT/CT-Bilder.

Strahlenexposition/Dosimetrie

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-Generators erzeugt und zerfällt unter Aussendung von Gammastrahlung mit einer mittleren Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (^{99m}Tc), das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10⁵ Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Lymphscan:

Die von einem 70 kg schweren Patienten absorbierten Strahlendosen nach subkutaner Injektion von kolloidalen Partikeln aus ^{99m}Tc-Humanalbumin werden im Folgenden berichtet. Die unten aufgeführten Daten basieren auf dem Bezugs erwachsenen nach der MIRd-Methode und den MIRd S-Werten und wurde aus den biologischen Daten der Organ- und Blutentnahmen errechnet.

Organ	Absorbierte Dosis [µGy/MBq]	
Injektionsstelle	12000	
Lymphknoten	590	
Leber	16	
Harnblase (Wand)	9,7	
Milz	4,1	
Knochenmark (rot)	5,7	
Eierstöcke	5,9	
Hoden	3,5	
Gesamter Körper	4,6	

Die effektive Dosis, die sich aus der subkutanen Verabreichung einer maximalen empfohlenen Aktivität von 110 MBq für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg ergibt, beträgt etwa 0,51 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 110 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan (Lymphknoten) 65 mGy und die typische Strahlendosis für das kritische Organ (Injektionsstelle) 1320 mGy.

Bei subkutaner Verabreichung zum Nachweis von Wächterknoten wird davon ausgegangen, dass die Dosis an der Injektionsstelle, die je nach Lokalisation, Injektionsvolumen, Anzahl der Injektionen und Retention stark variiert, aufgrund der relativ geringen Strahlenempfindlichkeit der Haut und des geringen Beitrags zur gesamten effektiven Dosis vernachlässigt werden kann.

Nachweis von Sentinel- (Wächter-) Lymphknoten beim Mammakarzinom

Die folgenden Angaben zu absorbiertter und effektiver Dosis bei intratumoraler Injektion von kleinen ^{99m}Tc-markierten Kolloiden sind der ICRP Publication 128 (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. Ann. ICRP Ann. ICRP 44(2S), 2015) entnommen, die darüberhinaus auch Informationen zum biokinetischen Modell liefert.

	Absorbierte Dosis pro applizierter Aktivitätseinheit (mGy/MBq)			
	6 Stunden bis zur Entfernung		18 Stunden bis zur Entfernung	
Organ	Erwachsene	15-jährige	Erwachsene	15-jährige
Nebennieren	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Knochenoberfläche	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Gehirn	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Brust	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Gallenblase	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Magen-Darm-Trakt				
Magen	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Dünndarm	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Kolon	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Darmwand oberer Dickdarm	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Darmwand, unterer Dickdarm	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Herz	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Nieren	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Leber	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Lunge	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Muskeln	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
Oesophagus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Ovarien	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083
Pankreas	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Rotes Knochenmark	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Haut	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Milz	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015

Thymus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Schilddrüse	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Blasenwand	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Uterus	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Restliche Organe	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015

Effektive Dosis pro applizierter Aktivitätseinheit (mSv/MBq)	0,0012	0,0014	0,0020	0,0024
---	---------------	---------------	---------------	---------------

Die effektive Dosis, die sich aus der subkutanen Verabreichung einer maximal empfohlenen Aktivität von 200 MBq mit Entfernung der Injektionsstelle 18 Stunden nach der Injektion ergibt, beträgt bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg etwa 0,4 mSv.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der aufgeführten Hilfsstoffe oder gegen einen der Bestandteile des markierten Radiopharmazeutikums.

Insbesondere ist die Verwendung von nanokolloidalem Technetiumalbumin (^{99m}Tc) bei Personen mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegen Produkte, die menschliches Albumin enthalten, kontraindiziert. Bei Patienten mit kompletter Lymphstauung ist die Lymphknotenszintigraphie wegen der Gefahr von Strahlennekrosen an der Injektionsstelle nicht ratsam. Während der Schwangerschaft ist die Lymphoszintigraphie des Beckens wegen der Ansammlung in den Beckenlymphknoten streng kontraindiziert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Potenzielle Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen

Die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit einschliesslich ernsthafter, lebensbedrohlicher, tödlicher anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen sollte immer in Betracht gezogen werden.

Treten Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen auf, muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um in Notfällen sofort handeln zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel und Geräte wie Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort verfügbar sein.

Nierenschädigung/Hepatische Beeinträchtigung

Eine sorgfältige Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei diesen Patienten ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenbelastung möglich ist.

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydriert sein.

Nach der Untersuchung

In den ersten 24 Stunden nach der Injektion sollte der enge Kontakt zu Säuglingen und Schwangeren eingeschränkt werden.

Anwendung bei Kindern

Informationen über die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe finden Sie in dem Abschnitt Dosimetrie. Eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken ist erforderlich, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt Dosimetrie).

Sonstige Hinweise

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Anwendung von NanoHSA-ROTOP bei einem Patienten den Namen und die Chargen-Nummer des Produkts zu protokollieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produkts zu erhalten.

Das bei NanoHSA-ROTOP eingesetzte Albumin wird aus humanem Plasma hergestellt. Standardmethoden zur Verhinderung von Infektionen, die durch die Verwendung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma vorbereitet umfassen die Auswahl der Spender, das Screening von Einzelspenden und Plasma-Pools auf spezifische Marker für Infektionen und die Einbeziehung wirksamer Fertigungsschritte für die Inaktivierung/Entfernung von Viren. Trotzdem kann bei der Zubereitung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Es gibt keine Berichte über Virus-Übertragungen mit Albumin, das durch etablierte Verfahren entsprechend den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuch hergestellt wurde.

Die Lymphoszintigraphie wird bei Patienten mit totaler lymphatischer Obstruktion wegen der möglichen Strahlengefährdung an Injektionsstellen nicht empfohlen. Die subkutane Injektion muss ohne Druck in lockeres Bindegewebe erfolgen.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Interaktionen

Für Lymphangiographien verwendete jodierte Kontrastmittel können die Lymphszintigraphie mit ^{99m}Tc-Albumin-Nanokolloid beeinträchtigen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es erforderlich ist einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist es wichtig festzustellen, ob sie schwanger ist. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, muss als schwanger angesehen werden, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist. Bei Zweifeln hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (bei Ausbleiben der Periode, unregelmässiger Periode etc.) soll ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Diese Patientinnen sollten (wenn möglich) alternative Techniken, die keine Strahlenbelastung beinhalten, angeboten werden.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten. Aus diesem Grunde sollten in der Schwangerschaft nur Untersuchungen bei vitaler Indikation durchgeführt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko für die Mutter und den Fötus bei Weitem überwiegt.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende ist zu prüfen, ob eine Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist und ob im Hinblick auf eine möglichst geringe Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Falls die Anwendung notwendig ist, sollte das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die Muttermilch verworfen werden.

In den ersten 24 Stunden nach der Injektion sollte der enge Kontakt mit dem Säugling eingeschränkt werden.

Fruchtbarkeit

Es wurden keine Studien zur Fruchtbarkeit durchgeführt.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen
Die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu steuern und zu benutzen wurde nicht spezifisch untersucht.

Unerwünschte Wirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Proteinallergische (überempfindliche) Reaktion und Überempfindlichkeitsreaktionen (einschliesslich sehr seltener lebensbedrohlicher Anaphylaxie).

Sehr selten: lokale Reaktionen, Hautausschlag, Juckreiz, Schwindel, Hypotonie

Andere Erkrankungen

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ist mit der Induktion von Krebs und einem Potenzial für die Entwicklung von Erbfehlern verbunden. Da die effektive Dosis 0,4 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 200 MBq zum Nachweis von Sentinel-Knoten beim Mammakarzinom verabreicht wird, ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung vermuteter unerwünschter Reaktionen

Die Meldung vermuteter Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Da ^{99m}Tc-Albumin-Nanokolloid kaum durch Urin und Fäzes ausgeschieden wird, kann keine praktische Massnahme empfohlen werden, mit der nach Verabreichung einer Überdosis an Radioaktivität die Strahlenbelastung der Gewebe zufriedenstellend vermindert werden könnte.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V09DB01

Wirkungsmechanismus

Keine Angaben vorhanden

Pharmakodynamik

Bei den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen scheint nanokolloidales Technetiumalbumin (^{99m}Tc) keine pharmakodynamische Aktivität zu besitzen.

Klinische Wirksamkeit

Keine Angaben vorhanden

Pharmakokinetik

Absorption

Keine Angaben vorhanden

Distribution

Nach subkutaner Injektion in das Bindegewebe werden 30 - 40 % der verabreichten nanokolloidalen Technetium-Albuminpartikel (^{99m}Tc) in die Lymphkapillaren gefiltert. Die nanokolloidalen Partikel aus Technetiumalbumin (^{99m}Tc) werden dann entlang der Lymphgefässe zu den regionalen Lymphknoten und den Hauptlymphgefässen transportiert und schliesslich in den retikulären Zellen der funktionellen Lymphknoten eingeschlossen.

Metabolismus
Keine Angaben vorhanden

Elimination

Ein Bruchteil der subkutan injizierten Dosis wird von Histozyten an der Injektionsstelle phagozytiert.

Halbwertszeit

Technetium-99m wird mittels eines [⁹⁹Mo]Molybdän/[^{99m}Tc]Technetium-Radionuklid-generators gewonnen und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium-99, das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 2,13

NanoHSA-ROTOP, 0,5 mg

Trousse pour préparation radiopharmaceutique

Composition

Principes actifs :

Chaque flacon contient 0,5 mg de nanoparticules colloïdales d’albumine humaine.

Excipients :

Chlorure stanneux dihydraté, glucose, poloxamère 238, phosphate disodique dihydraté (Ph. eur.), phytate de sodium. Sodium : 217 µg par flacon.

Spécifications de la suspension injectable prête à l'emploi

Volume : 1 - 5 ml
Aspect : limpide, incolore
Particules : plus de 95 % de taille inférieure à 80 nm
Nanoparticules colloïdales d’albumine marquées au ^{99m}Tc : ≥ 95 %
pH : 7 à 8

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Au moins 95 % des particules colloïdales d’albumine humaine présentent un diamètre ≤ 80 nm.

NanoHSA-Rotop est fabriqué à partir de sérum-albumine humaine issue de dons de sang humain testés conformément aux règlements CEE. Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Indications/Possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué chez l'adulte et dans la population pédiatrique.

Après radiomarquage au moyen d'une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, les nanoparticules colloïdales d’albumine technétées sont indiquées dans :

- la lymphoscintigraphie pour vérifier l'intégrité du système lymphatique et pour distinguer une obstruction veineuse d'une obstruction lymphatique;
- l'acquisition d'images préopératoire et la détection peropératoire de ganglions sentinelles dans le mélanome malin, le cancer du sein, le carcinome du pénis, le carcinome épidermoïde de la cavité buccale et le cancer de la vulve.

Posologie/Mode d'emploi

Mode d'administration

L'administration de ce médicament est réservée au personnel médical formé possédant des connaissances techniques de la réalisation et de l'interprétation des procédures d'acquisition d'images correspondantes.

Posologie

Adultes et population âgée

Administration sous-cutanée

- Lymphoscintigraphie : l'activité recommandée par injection unique ou multiple, par voie sous-cutanée (interstitielle), est de 20 à 110 MBq par site d'injection.

- Détection de ganglions sentinelles :

- la dose varie en fonction du temps écoulé entre l'injection et l'acquisition des images ou l'intervention chirurgicale.
- Mélanome malin : 10 à 120 MBq en plusieurs doses par injection intradermique péritumorale.
- Cancer du sein : 5 à 200 MBq en plusieurs doses de 5 à 20 MBq chacune, administrées par injection intradermique, hypodermique ou périaréolaire (tumeurs superficielles) et par injection intratorale ou péritumorale (tumeurs profondes).
- Carcinome du pénis : 40 à 130 MBq en plusieurs doses de 20 MBq chacune, administrées par voie intradermique autour de la tumeur.
- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale : 15 à 120 MBq administrés par injection péritumorale unique ou multiple.
- Cancer de la vulve : administration de 60 à 120 MBq par injection péritumorale.

Insuffisance rénale/hépatique

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution l'activité à administrer chez ces patients, car l'exposition aux rayonnements pourrait être plus élevée.

Enfants

Chez l'enfant, la dose est calculée en fonction du poids corporel ou de la surface du corps en tant que fraction de la dose moyenne chez l'adulte.

L'activité peut être déterminée au moyen du tableau suivant, qui tient compte des recommandations formulées par le Paediatric Task Group of the European Association of Nuclear Medicine (EANM).

Poids (kg)	facteur	Poids (kg)	facteur	Poids (kg)	facteur
3	0,10	22	0,50	42	0,78
4	0,14	24	0,53	44	0,80
6	0,19	26	0,56	46	0,82
8	0,23	28	0,58	48	0,85
10	0,27	30	0,62	50	0,88
12	0,32	32	0,65	52 - 54	0,90
14	0,36	34	0,68	56 - 58	0,92
16	0,40	36	0,71	60 - 62	0,96
18	0,44	38	0,73	64 - 66	0,98
20	0,46	40	0,76	68	0,99

Chez l'enfant, le produit peut être dilué jusqu'à un rapport de 1:50 avec du chlorure de sodium pour injections.

Mode d'administration

- Lymphoscintigraphie : le produit est administré par injection sous-cutanée unique ou multiple en fonction de la région anatomique à étudier et du temps écoulé entre l'injection et l'acquisition des images. Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,2 - 0,3 ml. En aucun cas un volume supérieur à 0,5 ml par site d'injection ne doit être utilisé. L'injection est administrée par voie sous-cutanée après avoir exclu par aspiration toute effraction vasculaire accidentelle.

- Détection de ganglions sentinelles :

- Mélanome malin : l'activité est administrée en quatre doses autour de la tumeur / de la cicatrice. Les volumes injectés sont de 0,1 à 0,2 ml.
- Carcinome du sein : il est recommandé de réaliser une seule injection dans un petit volume (0,2 ml). Le recours à des injections multiples peut être justifié dans certaines circonstances / conditions. L'injection superficielle de volumes importants peut perturber le flux lymphatique normal ; aussi, il est recommandé d'utiliser des volumes de 0,05 à 0,5 ml. Des volumes plus importants peuvent être utilisés pour des injections péritumorales (p. ex. : 0,5 à 1,0 ml).
- Carcinome du pénis : 30 minutes après une anesthésie locale par pulvérisation, la dose de 0,3 à 0,4 ml doit être administrée par injection intradermique répartie en trois ou quatre dépôts de 0,1 ml autour de la tumeur. En cas de tumeurs plus importantes non limitées au gland, le produit peut être administré dans le prépuce.
- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale : l'activité est administrée en deux à quatre doses, autour de la tumeur / de la

cicatrice dans un volume total de 0,1 à 1,0 ml.

- Cancer de la vulve : l'activité est administrée en quatre doses péritumorales dans un volume total de 0,2 ml.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ce médicament doit être reconstitué avant d'être administré au patient. Pour consulter les instructions concernant la préparation du médicament avant administration au patient, voir la rubrique « Instructions de préparation ».

Ce produit n'est pas prévu pour une administration régulière ou continue.

Acquisition des images

- Lymphoscintigraphie :

- lors de l'examen des membres inférieures, des images dynamiques sont acquises immédiatement après l'injection et des images statiques sont acquises 30 à 60 minutes plus tard.

- pour l'examen des ganglions parasternaux, il peut être nécessaire d'effectuer des injections répétées et d'acquérir des images supplémentaires.

- Détection de ganglions sentinelles :

- mélanome malin : les images de lymphoscintigraphie sont acquises immédiatement après l'injection, puis à intervalles réguliers jusqu'à l'identification du ganglion sentinelle.
- cancer du sein : les images scintigraphiques de la région mammaire et axillaire sont acquises au temps précoce (15 - 30 minutes après l'injection) et au temps tardif (3 - 18 heures après l'injection).
- cancer du pénis : l'acquisition d'images dynamiques peut débiter immédiatement après l'injection. Elle est suivie de l'acquisition d'images statiques 30 minutes, 90 minutes et 2 heures après l'injection à l'aide d'une gamma-caméra double tête.
- carcinome épidermoïde de la cavité orale : l'acquisition d'images dynamiques pendant 20 à 30 minutes peut débiter immédiatement après l'injection. Il est recommandé d'acquérir deux ou trois images statiques simultanées d'un côté ou des deux côtés, en projection antérieure et latérale. Des images statiques peuvent être répétées à 2 heures, 4 - 6 heures, ou juste avant l'intervention chirurgicale. L'imagerie TEMP peut améliorer l'identification des ganglions sentinelles, en particulier à proximité du site d'injection. La répétition de l'injection et de l'acquisition d'images peut être envisagée, mais la réalisation d'un curage cervical est privilégiée afin d'éviter tout faux négatif du ganglion sentinelle.
- cancer de la vulve : l'acquisition des images doit débiter après l'injection, puis avoir lieu toutes les 30 minutes jusqu'à visualisation du ou des ganglions sentinelles. L'injection et l'acquisition des images peuvent être réalisées la veille de l'intervention chirurgicale ou le jour même. Il est recommandé d'acquérir des images planaires pendant 3 - 5 minutes selon les vues antérieure et latérale, puis des images TEMP/TDM

Exposition aux rayonnements/Dosimétrie

Le technétium 99 métastable (^{99m}Tc) est produit au moyen d'un générateur (⁹⁹Mo/^{99m}Tc). Il se désintègre en émettant des rayons gamma d'une énergie moyenne de 141 keV, avec une demi-vie de 6,02 heures, pour donner du technétium 99 (⁹⁹Tc) qui peut être considéré comme quasi stable en raison de sa longue demi-vie de 2,13 x 10⁵ ans.

Lymphoscintigraphie :

Les doses de radiation absorbées par un patient pesant 70 kg après injection sous-cutanée de particules colloïdales d’albumine humaine marquées au ^{99m}Tc sont détaillées ci-après. Les données suivantes sont basées sur la valeur de référence MIRD (medical internal radiation dose) pour l'adulte et sur les valeurs MIRD S. Elles sont calculées à partir des données biologiques d'absorption dans les organes et de clairance sanguine.

Organe	Dose absorbée (µGy/MBq)
Site d'injection	12000
Ganglions lymphatiques	590
Foie	16
Vessie (paroi)	9,7
Rate	4,1
Moelle osseuse (rouge)	5,7
Ovaires	5,9
Testicules	3,5
Corps entier	4,6

La dose efficace, après l'administration sous-cutanée d'une activité maximale recommandée de 110 MBq de ce produit, est d'environ 0,51 mSv pour un adulte de 70 kg.

Pour une activité administrée de 110 MBq, la dose type de radiation délivrée à l'organe cible (les ganglions lymphatiques) est de 65 mGy et la dose type de radiation délivrée à l'organe critique (le site d'injection) est de 1320 mGy.

Dans le cas d'une administration sous-cutanée pour la détection de ganglions sentinelles, on suppose que la dose au site d'injection – qui varie largement selon la localisation, le volume injecté, le nombre d'injections et la rétention – peut être ignorée compte tenu de la radiosensibilité relativement faible de la peau et de la faible contribution à la dose efficace globale.

Détection de ganglions sentinelles dans le cancer du sein

Les données suivantes concernant la dose absorbée et la dose efficace après l'injection intratorale de nanocolloïdes marqués au technétium (^{99m}Tc) sont extraites de la publication 128 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) – Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals : a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. Annals of the ICRP 44(2,suppl), 2015, laquelle fournit également des informations sur les modèles biocinétiques utilisés.

	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/Mbq)			
	6 heures avant l'élimination	15 ans	18 heures avant l'élimination	
Organe	Adulte	Adulte	Adulte	15 ans
Glandes surrénales	0,00079	0,00093	0,0014	0,0016
Surface osseuse	0,0012	0,0015	0,0021	0,0026
Cerveau	0,000049	0,000058	0,000087	0,00010
Seins	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Vésicule biliaire	0,00053	0,00072	0,00093	0,0013
Tractus gastro-intestinal				
Estomac	0,00092	0,0013	0,0016	0,0023
Intestin grêle	0,00011	0,00015	0,0002	0,00027
Côlon	0,000083	0,00019	0,00014	0,00033
Paroi intestinale, côlon supérieur	0,00012	0,00028	0,00020	0,00049
Paroi intestinale, côlon inférieur	0,000038	0,00007	0,000066	0,00012
Cœur	0,0041	0,0052	0,0071	0,0091
Os	0,00031	0,00042	0,00054	0,00073
Rate	0,0011	0,0014	0,0019	0,0024
Poumons	0,0036	0,0039	0,0064	0,0069
Muscles	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015
(Esophage	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Ovaires	0,000041	0,000048	0,000071	0,000083

Pancréas	0,00097	0,0011	0,0017	0,0020
Moelle osseuse rouge	0,00086	0,00092	0,0015	0,0016
Peau	0,0012	0,0014	0,0021	0,0024
Rate	0,00068	0,00083	0,0012	0,0015
Thymus	0,0036	0,0050	0,0062	0,0087
Thyroïde	0,00047	0,00062	0,00082	0,0011
Paroi vésicale	0,000021	0,000039	0,000036	0,000068
Utérus	0,000041	0,000064	0,000071	0,00011
Autres organes	0,00066	0,00083	0,0012	0,0015

Dose efficace par unité d'activité administrée (mSv/MBq)

0,0012	0,0014	0,0020	0,0024
---------------	---------------	---------------	---------------

Dans le cas de l'administration sous-cutanée d'une activité maximale recommandée de 200 MBq, quand le site d'injection est retiré du corps humain 18 heures après l'injection, la dose efficace est d'environ 0,4 mSv pour un adulte de 70 kg.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés ou à l'un des composants du produit radiopharmaceutique marqué.

L'utilisation de nanocolloïdes d'albumine humaine marqués au ^{99m}Tc est notamment contre-indiquée chez les personnes ayant déjà manifesté une hypersensibilité aux produits contenant de l'albumine humaine. La scintigraphie des ganglions lymphatiques est déconseillée chez les patients présentant une obstruction lymphatique totale en raison du risque de radionécrose sur le site d'injection.

Pendant la grossesse, toute lymphoscintigraphie impliquant le pelvis est strictement contre-indiquée en raison de l'accumulation d'activité dans les ganglions lymphatiques pelviens.

Mises en garde et précautions

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

La possibilité de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions anaphylactiques/anaphylactoides sévères, susceptibles de mettre la vie en danger ou létales doit toujours être prise en considération.

En cas de réaction d'hypersensibilité ou anaphylactique, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et si nécessaire, un traitement par voie intraveineuse doit être mis en place. 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 endotrachéale et du matériel de ventilation.

Insuffisance rénale/hépatique

Il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque chez ces patients, car l'exposition aux rayonnements pourrait être plus élevée.

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant l'examen.

Après l'examen

Les contacts rapprochés avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être limités pendant les 24 heures qui suivent l'injection.

Administration chez l'enfant

Pour consulter les informations relatives à l'utilisation dans la population pédiatrique, voir la rubrique « Dosimétrie ».
Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement considéré, la dose efficace par MBq étant plus élevée que chez l'adulte (voir la rubrique « Dosimétrie »).

Remarques particulières

Il est vivement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit à chaque fois qu'une dose de NanoHSA-Rotop est administrée à un patient, afin d'établir un lien entre le patient et le lot de produit utilisé.

L'albumine utilisée dans NanoHSA-Rotop est produite à partir de plasma humain. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma, ainsi que l'intégration dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres types d'agents pathogènes.

À l'heure actuelle, aucun cas d'infection virale associé à l'utilisation d'albumine produite selon des procédés établis et conformément aux spécifications de la Pharmacopée européenne n'a été signalé.

Chez les patients présentant une obstruction lymphatique totale, la lymphoscintigraphie est déconseillée en raison du risque potentiel d'irradiation du site d'injection. L'injection sous-cutanée doit être effectuée dans le tissu conjonctif lâche, sans exercer de pression.

Mises en garde particulières

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

Interactions

Les produits de contraste iodés utilisés pour la lymphangiographie peuvent interférer avec la lymphoscintigraphie à l'aide de nanocolloïdes d'albumine marqués au ^{99m}Tc.

Grossesse/Allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles irréguliers, etc.), un test de grossesse doit être effectué. D'autres techniques n'impliquant pas d'exposition aux rayonnements (si elles existent) doivent être proposées à ces patientes.

Grossesse

Les examens de médecine nucléaire chez la femme enceinte entraînent également une radioexposition du fœtus. Par conséquent, seuls les examens d'importance vitale doivent être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel.

Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 24 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Les contacts rapprochés avec le nourrisson doivent être limités pendant les 24 heures qui suivent l'injection.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'impact sur la fertilité.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Effets indésirables

Les données suivantes de fréquence servent de référence pour l'évaluation des effets secondaires :
Très fréquents (> 1/10)

Fréquents (> 1/100 à < 1/10)

Occasionnels (> 1/1000 à < 1/100)

Rares (≥ 1/1000 à < 1/1000)

Très rares (< 1/10 000)

Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue : réaction (d'hypersensibilité) allergique à une protéine et réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, très rare mais potentiellement fatale).

Très rares : réactions locales, rash cutané, prurit, vertiges, hypotension

Autres affections

L'exposition aux rayonnements ionisants est susceptible d'induire des cancers ou le développement d'anomalies congénitales. La dose efficace en cas d'administration sous-cutanée de l'activité maximale recommandée (200 MBq) pour la détection de ganglions sentinelles dans le cancer du sein étant de 0,4 mSv, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Annnonce de réactions indésirables présumées

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

En cas d'administration d'une dose excessive de radioactivité, il n'est pas possible de diminuer de manière satisfaisante l'exposition des tissus aux rayonnements, car les nanocolloïdes d'albumine humaine marqués au ^{99m}Tc ne sont pratiquement pas éliminés par l'urine ou les fèces.

Propriétés/Effets

Code ATC : V09DB01

Mécanisme d'action

Aucune information disponible

Pharmacodynamique

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques, les nanocolloïdes d'albumine humaine marqués au ^{99m}Tc paraissent n'avoir aucune activité pharmacodynamique.