

fr RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nanospect 0,5 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 0,5 mg de nanocolloïde d'albumine humaine. Au moins 95 % des particules colloïdales d'albumine humaine présentent un diamètre ≤ 80 nm.

Nanospect est préparé à partir d'albumine sérique humaine, issue de dons de sang humain testés selon les Règlements CEE.

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Excipient(s) à effets notoires

La solution pour injection reconstituée contient 0,24 mg/ml de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Poudre (pour solution injectable)

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué chez les adultes et dans la population pédiatrique.

Après radiomarquage à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), la suspension de nanocolloïde d'albumine marqué au technétium (^{99m}Tc) obtenue est indiquée pour :

Administration par voie intraveineuse

- Scintigraphie de la moelle osseuse. (Ce produit n'est pas adapté à l'étude de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse) ;
- Scintigraphie pour détecter une inflammation en dehors de la zone de l'abdomen.

Administration sous-cutanée

- Lymphoscintigraphie pour vérifier l'intégrité du système lymphatique et pour faire la distinction entre une obstruction veineuse ou lymphatique ;
- Imagerie préopératoire et peropératoire des ganglions lymphatiques sentinelles dans le mélanome, le carcinome du sein, le carcinome du pénis, le carcinoe épidermoïde de la cavité buccale et le carcinome de la vulve.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré par des professionnels de santé qualifiés et expérimentés dans la réalisation et l'interprétation des procédures de cartographie des ganglions sentinelles.

Posologie

Adultes, y compris les personnes âgées

Les activités recommandées sont les suivantes :

- Scintigraphie de la moelle osseuse : 185 à 500 MBq sous forme d'injection intraveineuse unique ;
- Imagerie de l'inflammation : 370 à 500 MBq sous forme d'injection intraveineuse unique ;
- Lymphoscintigraphie : l'activité recommandée par injection sous-cutanée (interstitielle), unique ou multiple, est de 20 à 110 MBq par site d'injection.

Détection des ganglions sentinelles

- La dose dépend du délai entre l'injection du produit et l'acquisition des images ou l'intervention chirurgicale ;
- Mélanome : 10 à 120 MBq en plusieurs doses par injection intradermique intratumorale ;
- Carcinome du sein : 5 à 200 MBq en plusieurs doses de 5 à 20 MBq chacune, par injection intradermique, sous-dermique ou périaréolaire (tumeurs superficielles) et par injection intratumorale ou péritumorale (tumeurs profondes) ;
- Carcinome de la prostate : il est recommandé d'injecter 65 à 400 MBq (médiane de 250 MBq) en une à quatre doses dans la prostate sous contrôle échographique ;
- Carcinome pénien : 40 à 130 MBq en plusieurs doses de 20 MBq chacune, par injection intradermique autour de la tumeur ;
- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale : 15 à 120 MBq par injection péritumorale, unique ou multiple ;
- Carcinome de la vulve : 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 une exposition accrue aux rayonnements est possible.

Population pédiatrique

L'activité administrée chez l'enfant et les adolescents doit être calculée en fonction de l'activité recommandée pour les adultes, ajustée selon la masse corporelle. Le groupe d'étude pédiatrique de l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM 1990) recommande de calculer l'activité administrée en fonction de la masse corporelle, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Masse corporelle (kg)	Fraction de la dose adulte	Masse corporelle (kg)	Fraction de la dose adulte
3	0,11	32	0,65
4	0,14	34	0,68
6	0,19	36	0,71
8	0,23	38	0,73
10	0,27	40	0,76
12	0,32	42	0,78
14	0,36	44	0,80
16	0,40	46	0,82
18	0,44	48	0,85
20	0,46	50	0,88
22	0,50	52 à 54	0,90
24	0,53	56 à 58	0,92
26	0,56	60 à 62	0,96
28	0,58	64 à 66	0,98
30	0,62	68	0,99

Chez les tout jeunes enfants (jusqu'à un an), une dose minimale de 20 MBq (scintigraphie de la moelle osseuse) est nécessaire afin d'obtenir des images de qualité suffisante.

Pour une utilisation chez l'enfant, le produit marqué peut être dilué avant administration (voir la rubrique 12).

Mode d'administration

Présentation multidose.

Administration par voie intraveineuse :

- Scintigraphie de la moelle osseuse : injection intraveineuse unique ;
- Scintigraphie pour détecter une inflammation : injection intraveineuse unique.

Administration sous-cutanée :

- Lymphoscintigraphie : le produit est administré par une ou plusieurs injections sous-cutanées, en fonction de la région anatomique à étudier et du délai entre l'injection du produit et l'acquisition des images. Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,2 à 0,3 ml. Un volume supérieur à 0,5 ml par site d'injection ne doit être utilisé en

aucun cas. L'injection sous-cutanée ne doit être réalisée qu'après avoir exclu une effraction vasculaire en aspirant à la seringue ;

- Détection des ganglions lymphatiques sentinelles :
 - Mélanome : l'activité est administrée en quatre doses autour de la tumeur/cicatrice, par volumes 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). Des injections multiples peuvent être utilisées dans certaines circonstances/conditions. Lors des injections superficielles, les volumes importants peuvent interférer avec la circulation lymphatique normale ; il est donc recommandé d'injecter des volumes de 0,05 à 0,5 ml. Dans le cas des injections péritumorales, il est possible d'utiliser des volumes plus importants (p. ex. 0,5 à 1,0 ml) ;
 - Carcinome de la prostate : l'activité est administrée via le rectum dans les lobes prostatiques sous contrôle échographique (0,3 ml pour chaque lobe) ;
 - Carcinome pénien : la dose doit être administrée trente minutes après anesthésie locale par spray, en pratiquant des injections intradermiques en trois ou quatre dépôts de 0,1 ml autour de la tumeur, pour un total de 0,3 à 0,4 ml. Dans le cas des tumeurs volumineuses 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/cicatrice, dans un volume total de 0,1 à 1,0 ml ;
 - Carcinome de la vulve : l'activité est administrée en quatre doses péritumorales dans un volume total de 0,2 ml.

Précautions particulières de manipulation ou d'administration du médicament

Ce médicament doit être reconstitué avant d'être administré au patient. Pour les instructions sur la préparation extemporanée du médicament avant l'administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

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

Acquisition des images

Administration par voie intraveineuse

- Scintigraphie de la moelle osseuse : les images peuvent être acquises 45 à 60 minutes après administration ;
- Scintigraphie pour détecter une inflammation : une imagerie dynamique est réalisée immédiatement. L'imagerie statique inclut une phase précoce, 15 minutes après l'injection et une phase d'élimination, 30 à 60 minutes après l'injection.

Administration sous-cutanée

- Lymphoscintigraphie : Lors de l'examen des membres inférieurs, 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 plusieurs images ;

- Détection des ganglions sentinelles :

- Mélanome : les images de lymphoscintigraphie sont acquises immédiatement après l'injection et à intervalles réguliers jusqu'à l'identification du ganglion sentinelle ;
- Carcinome du sein : les images de scintigraphie du sein et de la région axillaire peuvent être acquises pour une détection précoce (15 à 30 min) et une détection tardive (3 à 18 heures) après l'injection ;
- Carcinome de la prostate : le traceur est injecté le jour précédant l'intervention. Le patient a reçu au préalable une antibioprophylaxie à large spectre (comme pour toute biopsie de la prostate). Les images scintigraphiques sont réalisées immédiatement après que le patient ait vidé sa vessie ;
- Carcinome pénien : une imagerie dynamique peut être réalisée immédiatement après l'injection et suivie par une imagerie statique 30 minutes, 90 minutes et 2 heures après l'injection, à l'aide d'une gamma-caméra double tête ;
- Carcinome épidermoïde de la cavité buccale: acquisition dynamique pendant 20 à 30 minutes, en commençant immédiatement après l'injection. Il est recommandé d'acquérir deux ou trois images statiques simultanées, en projections antérieure et latérale d'un côté ou des deux. Les images statiques peuvent être répétées à 2 heures, 4 à 6 heures, ou immédiatement avant l'intervention chirurgicale. L'imagerie par TEMP peut améliorer l'identification des ganglions lymphatiques sentinelles, surtout à proximité du site d'injection. On peut envisager de répéter l'injection et l'imagerie ; toutefois, il est préférable réaliser une dissection du cou pour éviter les ganglions lymphatiques sentinelles faux négatifs ;
- Carcinome de la vulve : procéder à l'acquisition des images à partir de l'injection et toutes les 30 min par la suite, jusqu'à l'identification du ou des ganglions sentinelles. L'injection et l'imagerie peuvent être réalisées la veille ou le jour même de l'intervention chirurgicale. Il est recommandé d'acquérir des images planaires pendant 3 à 5 minutes en vues antérieure et latérale, puis d'obtenir des images par TEMP/TDM.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la ou aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des constituants du produit radiopharmaceutique marqué.

En particulier, l'utilisation de nanocolloïde d'albumine marqué au technétium (^{99m}Tc) est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux produits contenant de l'albumine humaine.

Chez les patients présentant une obstruction complète du système lymphatique, la scintigraphie des ganglions lymphatiques est déconseillée en raison du risque de radionécrose au site d'injection.

En cas de grossesse, la lymphoscintigraphie et la détection des ganglions sentinelles au niveau du pelvis sont strictement contre-indiquées, en raison de l'accumulation dans les ganglions lymphatiques pelviens.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

La possibilité d'hypersensibilité, y compris de réactions anaphylactiques/anaphylactoides graves, mettant la vie en danger ou mortelles, doit toujours être envisagée. En cas de survenue de réactions d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation endotrachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit dans tous les cas être déterminée en limitant autant que possible la dose de rayonnements résultante tout en permettant d'obtenir les informations diagnostiques souhaitées.

Insuffisance rénale/hépatique

Il est nécessaire d'évaluer avec précaution le rapport bénéfice/risque chez ces patients, car l'exposition aux rayonnements pourrait être plus élevée

(voir la rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour des informations relatives à l'usage pédiatrique, voir la rubrique 4.2. Il est nécessaire d'évaluer les bénéfices et les risques avec précaution, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir la rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et incité à uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures après l'examen afin de réduire l'irradiation.

Après la procédure

Les contacts rapprochés avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection.

Mises en garde particulières

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

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 clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma, ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces d'inactivation ou d'élimination des virus dans le procédé de fabrication. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, il n'est pas possible d'exclure entièrement le risque d'infection.

Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou 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 rapporté.

La lymphoscintigraphie est déconseillée chez les patients présentant une obstruction complète du système lymphatique, en raison du risque présenté par le rayonnement aux sites d'injection.

Les injections sous-cutanées doivent être réalisées sans exercer de pression sur les tissus conjonctifs lâches.

Ce produit médicamenteux contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, et est considéré essentiellement « sans sodium ».

Pour les précautions à prendre concernant le risque environnemental, voir la rubrique 6.6.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'adulte ou l'enfant.

Les produits de contraste iodés utilisés pour la lymphangiographie peuvent interférer avec la scintigraphie des ganglions lymphatiques à l'aide de nanocolloïde d'albumine marqué au technétium (^{99m}Tc).

4.6 Grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

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

Grossesse

L'administration d'un radioélément à une femme enceinte implique également une irradiation du fœtus. Un examen de ce type ne doit être réalisé chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

En cas de grossesse, la lymphoscintigraphie au niveau du pelvis est strictement contre-indiquée, en raison de l'accumulation dans les ganglions lymphatiques pelviens (voir la rubrique 4.3).

Allaitement

Avant l'administration de produits radiopharmaceutiques à une femme qui allaite, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement ou de se demander si le produit 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 après administration et le lait tiré doit être éliminé.

Tout contact proche avec des nourrissons doit être limité pendant les 24 premières heures après l'injection.

Fertilité

Aucune étude portant sur la fertilité n'a été réalisée.

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

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

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant décrit les groupes de fréquence utilisés dans cette rubrique :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

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

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction allergique (hypersensible) aux protéines et réactions d'hypersensibilité (notamment l'anaphylaxie, très rare, mais mettant parfois la vie en danger).

Très rare : réactions locales, éruption cutanée, démangeaisons, vertige, hypotension

Autres troubles

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à l'induction de cancers et au développement d'anomalies congénitales. La dose effective étant d'environ 2,3 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 500 MBq est administrée, la probabilité que ces événements indésirables se manifestent devrait être faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour une discussion du risque lié aux agents transgéniques, voir la rubrique 4.4.

4.9 Surdosage

En cas d'administration d'une activité excessive de nanocolloïde d'albumine marqué au technétium (^{99m}Tc), il n'est pas possible de diminuer l'exposition des tissus aux rayonnements, car le traceur n'est pratiquement pas éliminé par l'urine ou les fèces.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Nanocolloïde marqué au technétium (^{99m}Tc), Code ATC : V09DB01

Effets pharmacodynamiques

Aux quantités correspondant aux activités administrées pour les examens diagnostiques, le nanocolloïde d'albumine marqué au technétium (^{99m}Tc) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après l'injection intraveineuse, le nanocolloïde marqué au ^{99m}Tc est rapidement éliminé du plasma et plus de 95 % du traceur est incorporé dans les 15 minutes par les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Environ 15 à 20 % sont accumulés dans la moelle osseuse, le reste étant distribué dans le foie (70 %) et la rate (10 %), la concentration étant maintenue constante pendant une période de 0,5 à 2 heures. Après l'administration sous-cutanée, environ 30 à 40 % des particules colloïdales (moins de 100 nm) d'albumine marquées au ^{99m}Tc sont filtrées dans les capillaires lymphatiques, dont la fonction principale est de récupérer les protéines du liquide interstitiel et de les renvoyer dans le sang. De là, les particules sont alors transportées par les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux et les principaux troncs lymphatiques, pour être finalement concentrées dans les cellules réticulaires des ganglions lymphatiques principaux. Une partie du produit administré est phagocytée par des histiocytes au site d'injection. Une autre partie est transportée dans la circulation sanguine et est essentiellement accumulée dans le système réticulo-endothélial (SRE) du foie, de la rate et de la moelle osseuse ; des traces du produit injecté sont éliminées par les reins.

Élimination

Une petite partie du traceur marqué au ^{99m}Tc passe par les reins et est éliminée par l'urine. La dégradation protéolytique du colloïde commence immédiatement après sa capture par le SRE, et les produits de dégradation sont excrétés par les reins.

Demi-vie

Après l'administration par voie intraveineuse, le nanocolloïde est rapidement éliminé du plasma, avec une demi-vie effective de 2 minutes en raison de la distribution dans les tissus. Le nanocolloïde est dégradé lentement, avec une demi-vie biologique de 32 heures environ.

Insuffisance rénale et hépatique

Nanospect n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Patients pédiatriques

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients pédiatriques. Toutefois, il n'y a pas de raison de croire que les propriétés pharmacocinétiques sont différentes chez l'enfant par rapport à l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques chez la souris et le rat ont indiqué qu'une injection intraveineuse unique de 800 et 950 mg, respectivement, n'a provoqué aucun décès ni aucune altération pathologique macroscopique à la nécropsie. Aucune réaction locale n'a été observée chez la souris ou le rat après l'injection sous-cutanée de 1 g de particules nanocolloïdales d'albumine par kg de poids corporel dans une solution injectable de sérum physiologique à 0,9 %.

Ces doses correspondent au contenu de 50 flacons par kg de poids corporel, ce qui représente une dose 3500 fois plus élevée que la dose maximale utilisée chez l'homme.

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

Des études de cancérogénicité à long terme et de mutagénicité n'ont pas été effectuées.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté
Glucose
Poloxamère 238
Phosphate disodique dihydraté
Phytate de sodium

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Trousse, avant reconstitution : 24 mois à partir de la date de fabrication.

Produit reconstitué : utiliser dans un délai de 12 heures après le marquage.