

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vasculocis 10 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 10 mg d'albumine humaine plasmatique.

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation pharmaceutique.

Lyophilisat blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, ce produit est utilisé pour la ventriculographie radioisotopique planaire (au premier passage et à l'équilibre) et l'imagerie tomographique des cavités cardiaques (en mode synchronisé).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes et personnes âgées :

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité administrée recommandée est de 350 à 1000 MBq.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice/risque dans ce groupe de patients. Les activités à administrer chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées conformément aux recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM – mai 2014), en utilisant la formule suivante et le facteur de correction correspondant à la masse corporelle du jeune patient (Tableau 1).

Activité recommandée [MBq] = 56,0 x Facteur de correction (Tableau 1)

Tableau 1

Masses corporelles	Facteur de correction	Masses corporelles	Facteur de correction	Masses corporelles	Facteur de correction
3 kg	= 1*	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14*	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

*Chez le très jeune enfant (moins d'un an), une activité minimale de 80 MBq est nécessaire à l'obtention d'images de qualité satisfaisante.

Mode d'administration

Flacon multidose.

Ce médicament doit être radiomarqué avant administration au patient.

La solution marquée doit être administrée par voie intraveineuse.

Pour la ventriculographie radioisotopique au premier passage, la solution d'albumine humaine plasmatique marquée au technétium (^{99m}Tc) est injectée rapidement en bolus (1 à 2 mL sur 1 à 2 secondes) et suivie d'une perfusion de solution saline (10-20 mL) afin de favoriser la progression du bolus de radionucléide dans la circulation veineuse.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images :

Les acquisitions scintigraphiques sont synchronisées avec l'électrocardiogramme. Les acquisitions dynamiques sont acquises en mode planaire et commencent pendant l'injection intraveineuse de la préparation afin de visualiser le passage du radiotraceur dans les cavités cardiaques (images de premier passage). L'acquisition statique d'images synchronisées du flux sanguin débute 1-2 minutes après l'injection de la préparation (images à l'équilibre) et peut être effectuée en mode planaire ou tomographique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à l'un des composants du radiopharmaceutique marqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la dose de radiations la plus faible possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Population pédiatrique

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2. L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Mises en garde spécifique :

Ce produit ne doit pas être injecté dans le liquide céphalo-rachidien pour myéloscintigraphie ou cisternographie.

Ce produit est un dérivé du sang 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 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 pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmettre des agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Vasculocis à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré de façon à établir un lien entre le patient et le lot du produit utilisé.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez une femme en âge d'avoir des enfants, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

L'administration d'un radionucléide 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.

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 s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si son administration est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

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

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

4.8 Effets indésirables

Concernant les mises en garde et précautions d'emploi vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA et par fréquence.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : hypersensibilité, œdème de la face

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : vertige

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : tachycardie

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : collapsus circulatoire, vasodilatation, hypotension, bouffée congestive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : dyspnée

Une exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou un risque d'anomalies congénitales.

La dose efficace étant de 6,1 mSv pour l'activité maximale recommandée de 1 000 MBq, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
-------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Pays-Bas

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Surdosage

En cas d'administration d'une activité excessive d'albumine technétée (^{99m}Tc), aucune mesure n'est applicable pour réduire l'exposition des tissus aux rayonnements ; en effet l'albumine technétée (^{99m}Tc) est faiblement éliminée dans les urines et les selles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, appareil cardiovasculaire, code ATC : V09GA04.

Vasculocis est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)

Luxembourg : Division de la Pharmacie et des Médicaments (<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>)

Pays-Bas : Medicines Evaluation Board (<https://www.cbg-meb.nl>)

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, l'albumine humaine technétée (^{99m}Tc), n'a aucune activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'albumine humaine sérique est un des composants naturels du sang. Elle se maintient dans la circulation pendant au moins 4 heures.

On n'observe pas de concentration importante de radioactivité en dehors de l'espace vasculaire, sauf dans les organes excrétoires (reins et vessie).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le produit utilisé, contenant 10 mg d'albumine humaine sérique et 0,02 mg de chlorure stanneux dihydraté, lors des études précliniques représente une dose de 126 mg d'albumine par kg de masse corporelle. Cette dose, qui correspond à environ 900 fois la dose pondérale chez l'homme, n'a provoqué aucune mort, ni aucune réaction chez les souris et les rats, après injection intraveineuse.

Des études de toxicité après des administrations réitérées ont été menées chez le rat. Elles n'ont pas mis en évidence de variations significatives dans le comportement des animaux et des paramètres hématologiques et biochimiques après administration intraveineuse pendant 14 jours de doses équivalentes à 50 à 100 fois la dose humaine de 0,14 mg/kg. Aucun effet pathologique n'a pu être mis en évidence sur les principaux organes.

Ce produit n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

Des études de développement, de mutagénèse, de tératogénèse et de cancérogénèse à long terme n'ont pas été réalisées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté

Acide chlorhydrique

Chlorure de sodium

Sous atmosphère d'azote

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

1 an.

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

Après radiomarquage, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et utiliser dans les 8 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la trousse au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament radiomarqué, voir rubrique 6.3.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL (verre étiré brun type I Ph.Eur.), fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutylé et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : Boîte de 5 flacons multidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon ne doit être utilisé que pour la préparation d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc). Il ne doit pas être administré directement au patient sans suivre au préalable le protocole de préparation.

Pour les instructions sur la préparation extemporanée du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Lors de l'administration il convient de minimiser le risque de contamination du médicament et d'irradiation de l'opérateur. L'utilisation d'une protection blindée est obligatoire.

Le contenu de la trousse avant marquage n'est pas radioactif. Par contre, après ajout de la solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans une protection blindée appropriée.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures ou tout autre liquide biologique. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

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

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

CIS bio international
RN 306 - Saclay
B. 32
91192 Gif-Sur-Yvette Cedex
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE521297
Luxembourg : 2018010078
Pays-Bas : RVG 119285

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

Date de première autorisation :
Belgique : 22 décembre 2017
Luxembourg : 01 janvier 2018
Pays-Bas : 24 novembre 2017

Date de dernier renouvellement
Belgique : 04 mars 2021
Luxembourg : 04 mars 2021
Pays-Bas : 04 mars 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Belgique : 04/2021.
Luxembourg : 04/2021
Pays-Bas : 04/2021

11. DOSIMETRIE

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

Selon les publications 53 et 80 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

Organe	Dose absorbée par activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0083	0,01	0,016	0,025	0,047
Paroi vésicale	0,004	0,0058	0,0081	0,011	0,021
Surfaces osseuses	0,0089	0,012	0,022	0,036	0,071
Seins	0,0046	0,0047	0,0074	0,011	0,02
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastrique	0,0051	0,0065	0,01	0,014	0,025
Intestin grêle	0,0048	0,0058	0,0088	0,013	0,024
Paroi côlon supérieur	0,0047	0,006	0,0086	0,014	0,023
Paroi côlon inférieur	0,0042	0,0056	0,0086	0,012	0,023
Coeur	0,02	0,025	0,036	0,054	0,092
Reins	0,0081	0,0097	0,015	0,024	0,044
Foie	0,0073	0,0087	0,014	0,021	0,037
Poumons	0,013	0,016	0,026	0,041	0,076
Ovaires	0,0044	0,0057	0,0085	0,013	0,023
Pancréas	0,0064	0,0077	0,012	0,017	0,03
Moelle osseuse	0,0075	0,009	0,013	0,02	0,035
Rate	0,014	0,016	0,026	0,04	0,076
Testicules	0,0029	0,0039	0,0057	0,0088	0,016
Thyroïde	0,0049	0,0073	0,012	0,019	0,035
Utérus	0,0048	0,0057	0,0085	0,013	0,023
Autres tissus	0,004	0,0047	0,0069	0,011	0,02
Equivalent de Dose	0,0079	0,0097	0,015	0,023	0,042
Efficace (mSv/MBq)					

Selon la publication 80 de la CIPR (dose efficace adulte de 0,0061 mSv/MBq), la dose efficace résultant de l'administration de l'activité maximale recommandée de 1000 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 6,1 mSv.

Pour une activité administrée de 1000 MBq, la dose absorbée par le cœur, organe cible, est de 20 mGy et les doses absorbées par les organes critiques sont : surrénales : 8,3 mGy ; reins : 8,1 mGy, foie : 7,3 mGy ; poumons : 13 mGy et rate : 14 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles à usage unique avec protection blindée appropriée ou en utilisant un système automatique agréé.

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

Méthode de préparation

La solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisée doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Utiliser une solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium fraîchement éluée (**moins de 2 heures**), obtenue à partir d'un générateur ayant déjà été élué **dans les dernières 24 heures**.

Prendre un flacon de la trousse et le placer dans une protection de plomb appropriée. A l'aide d'une seringue, introduire à travers le bouchon, 1 à 8 ml de solution injectable stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, l'activité utilisée variant, en fonction du volume utilisé, de 90 à 2 200 MBq.

Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air, le mélange lyophilisé étant sous atmosphère d'azote.

Après introduction du volume désiré de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin d'éviter toute surpression dans le flacon.

Agiter à plusieurs reprises afin de dissoudre le lyophilisat, puis laisser reposer pendant 20 minutes environ.

La préparation obtenue est une solution limpide, incolore ou jaune pâle, de pH compris entre 2,0 et 6,5.

La limpidité, le pH, l'activité et la pureté radiochimique de la solution obtenue doivent être contrôlés avant utilisation.

Contrôle de qualité

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la méthode suivante :

Méthode

Chromatographie ascendante sur papier.

Matériel et réactifs

1- Feuilles à chromatographie

Feuilles Whatman 1 ou similaire de longueur suffisante et d'une largeur au moins égale à 2,5 cm.

Sur chaque feuille, tracer 2 fines lignes parallèles aux extrémités, l'une appelée "ligne de dépôt" à 2,5 cm, l'autre appelée "ligne de solvant" à 15 cm de la "ligne de dépôt".

2- Phase mobile

Méthanol / eau (80/20)

3- Cuves à chromatographie

Cuves à chromatographie en verre, dont les dimensions sont en rapport avec celles des feuilles à utiliser, munies d'un couvercle assurant une fermeture étanche.

4- Divers

Pinces, ciseaux, seringues, aiguilles, unité de comptage appropriée.

Protocole

1- Introduire dans la cuve à chromatographie un volume de phase mobile tel que la hauteur du liquide soit de 2 cm.

2- A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer sur la "ligne de dépôt" de la feuille une goutte de la préparation et laisser sécher à l'air.

3- A l'aide des pinces, introduire verticalement une feuille dans la cuve à chromatographie. Fermer la cuve et laisser le solvant migrer jusqu'à la "ligne de solvant".

4- A l'aide des pinces, retirer la bande de papier et laisser sécher à l'air.

5- Déterminer la distribution de la radioactivité le long du chromatogramme à l'aide d'un détecteur approprié.

Identifier chaque tache radioactive par le calcul du Rf.

Le Rf de la solution d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc) est 0, celui de l'ion pertechnétate (^{99m}Tc technétium libre) est 0,6.

Mesurer la radioactivité de chaque tache à l'aide du détecteur.

6- Calcul

Calculer le pourcentage d'albumine humaine technétée (^{99m}Tc) (pureté radiochimique) :

$$\% \text{ albumine humaine technétée } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale de la feuille}} \times 100$$

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) libre :

$$\% \text{ technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0,6}}{\text{Radioactivité totale de la feuille}} \times 100$$

7- La pureté radiochimique doit être au moins égale à 95%.

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)

Luxembourg : Division de la Pharmacie et des Médicaments (<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>)

Pays-Bas: Medicines Evaluation Board (<https://www.cbg-meb.nl>)