

1 Name des Präparates

SWAN-PSMA-1007, Injektionslösung

2 Zusammensetzung

2.1 Wirkstoff

[¹⁸F]-PSMA-1007; (PSMA = prostataspezifisches Membranantigen), 222 MBq/mL; Synonym: ([¹⁸F]Fluoro-Glu-NH-CO-NH-Lys-2-Nal-Amb-Glu-Glu-FNA)

2.2 Hilfsstoffe

1 mL Injektionslösung enthält in Wasser für Injektionszwecke:

- Natriumchlorid 6.00 mg
- Natriumascorbat 1.00 mg
- Dinatriumhydrogenphosphat 0.86 mg
- Kaliumdihydrogenphosphate 0.15 mg
- Kalium chlorid 0.15 mg
- Ethanol 0.075 ml

SWAN-PSMA-1007 enthält kein Konservierungsmittel.

2.3 Spezifikationen

- Nuklid: [¹⁸F]-Fluor
- Radionuklidreinheit: > 99.9%
- Radiochemische Reinheit:
 - ≥ 93% (HPLC)
 - ≤ 5% [¹⁸F]-Fluorid (TLC)

3 Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

SWAN-PSMA-1007 ist ein verwendungsfertiges Radiodiagnostikum zur direkten Anwendung. SWAN-PSMA-1007 ist eine klare farblose Injektionslösung zur i.v. Injektion. 1 ml Injektionslösung enthält 222 MBq/mL des Wirkstoffs [¹⁸F]-PSMA-1007 zum Datum und Zeitpunkt der Kalibrierung.

Eine Durchstechflasche enthält zwischen 1 mL und 10 mL Injektionslösung. Die Aktivität je Durchstechflasche liegt somit zum Kalibrierzeitpunkt zwischen 222 MBq und 2222 MBq.

4 Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

SWAN-PSMA-1007 ist ein Radiodiagnostikum zur bildlichen Darstellung von krankhaften Veränderungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche mit einer vermehrten Expression des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) einhergehen. Es kann zur Darstellung von Tumorherden bei Patienten mit Adenokarzinom der Prostata (Prostatakarzinom) angewendet werden.

5 Dosierung/Anwendung

5.1 Dosierung

Das injizierte Volumen von SWAN-PSMA-1007 beträgt maximal 10 mL (max. 10 µg/mL F-19-PSMA-1007). Die injizierte Dosis von max. 100 µg F-19-PSMA-1007 fällt unter die «micro-dosing category» gemäss ICH GUIDANCE M3-R2, (2009). Die Radioaktivität pro injizierte Dosis beträgt 3-4 MBq/kg Körpergewicht in Abhängigkeit von Aufnahmeprotokoll und -ausrüstung bis max. 360 MBq.

5.2 Besondere Personengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nieren und Leberfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht. Siehe Abschnitt 8.3. SWAN-PSMA-1007 wird überwiegend auf dem hepatobiliären Weg ausgeschieden. Für dieses Arzneimittel wurden bisher keine ausführlichen Studien zu Dosisbereich und Dosisanpassung bei normalen und besonderen Patientengruppen durchgeführt. Die Pharmakokinetik von SWAN-PSMA-1007 bei Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Studien zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen publiziert. Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird darum nicht empfohlen.

5.3 Art der Anwendung

SWAN-PSMA-1007 ist zur i.v. Anwendung bestimmt. Die zu applizierende Aktivität von SWAN-PSMA-1007 muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) gemessen werden.

SWAN-PSMA-1007 darf, abgesehen von isotoner Kochsalzlösung für Injektionszwecke, nicht verdünnt werden.

Die Applikation darf nur i.v. erfolgen, gefolgt von einer Spülung mit ungefähr 10 ml isotonischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke, um die vollständige Gabe der Dosis sicherzustellen. Bei einem Injektionsvolumen unter 1 mL dürfen nur Spritzen geeigneter Grösse (1 mL) verwendet werden. Die 1 mL Spritze sollte im Anschluss an die Injektion erneut mit 0.9% Kochsalzlösung gefüllt und erneut appliziert werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Aktivitätsmenge injiziert wurde. Die Injektion von SWAN-PSMA-1007 muss streng intravenös erfolgen, um eine Strahlenexposition aufgrund eines lokalen Extravasats sowie Artefakte bei der Bildgebung zu vermeiden.

5.4 Bildaufnahme

Es wird eine einseitige Ganzkörperaufnahme 2h p.i. empfohlen. Zuvor sollte der Patient aufgefordert werden die Blase zu entleeren.

Falsch positive Resultate können durch erhöhte Anreicherung von SWAN-PSMA-1007 bei Prostatitis, Prostata Hyperplasie sowie in entzündetem Gewebe auftreten.

Da SWAN-PSMA-1007 ein nicht spezifischer Tumor Tracer ist, können andere Tumore und/oder Metastasen positiv erscheinen.

6 Strahlenexposition

Die Berechnungen von absorbierten Dosen (OLINDA) wurden publiziert (Giesel et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:678-688) und sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Absorbierte Dosis (mGy/MBq)	
Organ	18F-PSMA-1007
Nebennieren	1.94E-02
Gehirn	7.20E-03
Brust	8.06E-03
Gallenblase	2.22E-02
Enddarm	4.83E-02
Dünndarm	1.56E-02
Magen	1.42E-02
Dickdarm	4.08E-02
Herz	2.51E-02
Nieren	1.70E-01
Leber	6.02E-02
Lungen	1.11E-02
Muskeln	1.00E-02
Pankreas	1.92E-02
Rotes Knochenmark	1.33E-02
Osteoblasten	1.55E-02
Haut	7.30E-03
Milz	7.39E-02
Testes	8.37E-03
Thymus	9.90E-03
Schilddrüse	8.50E-03
Blase	1.87E-02
Effektive Dosis (mSv/MBq)	2.20E-02

Gemäss dieser Studie wurden die Dosimetrie-Berechnungen an drei gesunden Probanden durchgeführt. Die Messung ergab eine effektive Dosis 0.022 mSv/MBq, d.h. 4.4 - 5.5 mSv für eine injizierte Dosis von 200-250 MBq. Für eine injizierte Dosis von maximal 360 MBq, ergäbe dies eine effektive Dosis von 7.9 mSv [Giesel et al., 2016]. Ausserdem zeigte die Studie, dass die mittlere absorbierte Dosis in der Unterkieferspeicheldrüse 0.075 mGy/MBq, in den Speicheldrüsen 0.09 mGy/MBq und in der Prostata 0.045 mGy/MBq betrug. Wenn eine PET-Untersuchung gleichzeitig mit einer CT kombiniert wird, so steigt die Strahlenexposition in Abhängigkeit der CT Einstellungen um etwa folgende Werte:

Injizierte Dosis	200 MBq	250 MBq	300 MBq
Effektive Dosis Radiopharmakon	4.4 mSv	5.5 mSv	6.6 mSv
Effektive Dosis Niedrig-Dosis CT	3.5 mSv	3.5 mSv	3.5 mSv
Totale effektive Dosis	7.9 mSv	9.0 mSv	10.1 mSv

Die Berechnung der totalen effektiven Strahlenexposition für einen standardisierten Patienten (KG: 70 kg) und einer Niedrig-Dosis-CT ergab 9.0 bis 10.0 mSv. (Investigator's Brochure, 18F-PSMA-1007, ABX advanced biochemical compounds)

7 Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

8 Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

8.1 Einschränkungen der Anwendbarkeit

Interaktionen zwischen antihormoneller Therapie neuerer Generation und PSMA-PET wurden in der Literatur beschrieben und sollten bei der Befundung des PSMA PET/CT entsprechend berücksichtigt werden.

8.2 Individuelle Abwägung des Nutzen / Risiko Verhältnisses

Bei jedem Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich gehalten werden, und darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

8.3 Nieren und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen / Risiko Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition erhöht sein kann. SWAN-PSMA-1007 wird primär über die Leber und Galle ausgeschieden.

8.4 Nach der Untersuchung

Es wird den Patienten empfohlen, während der ersten 12 Stunden nach der Injektion engen Kontakt zu kleinen Kindern und Schwangeren zu vermeiden. Der Patient sollte ermutigt werden nach der Untersuchung ausreichend zu trinken, um die Blasenentleerung zu beschleunigen.

9 Interaktionen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt.

10 Schwangerschaft, Stillzeit

10.1 Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft ist vor der Verabreichung auszuschliessen. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist.

10.2 Schwangerschaft

Die Behandlung einer Schwangeren mit Radionukliden kann zu einer Strahlenbelastung des Fötus führen, daher sollten nur essentielle Untersuchungen durchgeführt werden. Es wurden keine Studien an Schwangeren durchgeführt. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung von [¹⁸F]-PSMA-1007 in Bezug auf Reproduktionstoxizität gemacht.

10.3 Stillzeit

Vor der Verabreichung eines Radiopharmazeutikums während der Stillzeit sollte eine Verschiebung der Radionuklidbehandlung bis nach dem Abstillen in Betracht gezogen werden, da die Radioaktivität in die Muttermilch ausgeschieden wird. Sollte eine Behandlung notwendig sein, muss das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden. Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

10.4 Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

11 Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

12 Unerwünschte Wirkungen

Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-PSMA-1007 keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten. Nebenwirkungen wurden bisher nach der Anwendung von [¹⁸F]-PSMA-1007 in klinischen Studien nicht beobachtet. Durch ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutschäden entstehen. Das grösste Risiko bei der Verabreichung von SWAN-PSMA-1007 resultiert daher aus der Strahlenbelastung des Patienten. Es werden maximal 10 mL einer Injektionslösung langsam intravenös verabreicht, welche maximal 100 µg of F-19-PSMA-1007 enthält. Die Ziel-Radioaktivität von [¹⁸F]-PSMA-1007 beträgt 250 ± 50 MBq pro Injektion in Abhängigkeit des Körpergewichts. Die effektive Dosis einer typischen Verabreichung von 250 MBq [¹⁸F]-PSMA-1007 beträgt 5.5 MSv (oder maximal 7.9 mSv für 360 MBq). Die effektive Dosis der begleitenden CT Untersuchung sollte so gering wie möglich gehalten werden. Allergische Reaktionen und anaphylaktische Erscheinungen sind nicht zu erwarten, können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

13 Überdosierung

Die Radioaktivität von SWAN-PSMA-1007 muss vor der Applikation zur Bestimmung der Dosierung im Aktivimeter gemessen werden. Der Wirkstoff wird für diagnostische Zwecke in sehr geringen Mengen verabreicht, was in keiner Überdosierung im pharmakologischen Sinne resultieren sollte. Bei Überdosierungen der Radioaktivität sollte die Strahlenexposition durch Massnahmen verringert werden, die die Ausscheidung durch das hepatobiliäre System fördern. Zusätzlich sollte der Patient dazu angehalten werden, sofort sehr viel Wasser zu trinken und die Blase so oft wie möglich zu entleeren, um so die Ausscheidung des Radionuklids zu erhöhen.

14 Eigenschaften/Wirkungen

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika; ATC-Code: V09IX

Bei den für die diagnostische Anwendung empfohlenen Konzentrationen sind für [¹⁸F]-PSMA-1007 keine pharmakodynamischen Wirkungen zu erwarten.

14.1 Physikalische Eigenschaften

[¹⁸F]-Fluor hat eine physikalische Halbwertszeit von 110 Minuten. Zwölf Stunden nach der Injektion sind 98,93 % der Aktivität zerfallen und 24 Stunden nach der Injektion sind 99,99 % der Aktivität zerfallen.

[¹⁸F]-Fluor zerfällt unter Emission von Positronen mit einer Energie von 634 keV und anschliessender Emission von Annihilierungsphotonen mit einer Energie von 511 keV zu stabilem Sauerstoff.

14.2 Wirkungsmechanismus

Natürliches PSMA kommt in den Endothelzellen der Prostata und in Prostatakrebszellen vermehrt vor. Daher eignet sich das Oberflächenzellprotein PSMA als hervorragender biologischer

Marker, um schnellwachsende Tumorzellen nachzuweisen. Das radioaktiv markierte [¹⁸F]-PSMA-1007 ist ein Ligand, welcher sich in den schnell proliferierenden Krebszellen anreichert. In den ersten Stunden nach Verabreichung kann dies infolge der geringen renalen Ausscheidung zum Nachweis mit der bildgebenden Methode PET/CT verwendet werden.

Klinische Wirksamkeit

Es liegen präliminäre vielversprechende Daten aus der klinischen Forschung zur Verwendung von [¹⁸F]-PSMA-1007 in der PET/CT Diagnostik vor.

14.3 Kinder und Jugendliche

Es sind keine Studien zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen publiziert.

15 Pharmakokinetik

[¹⁸F]-PSMA-1007 verteilt sich nach i.v. Injektion rasch im Blutkreislauf. Klinische pharmakokinetische Studien wurden bis jetzt mit [¹⁸F]-PSMA-1007 nicht durchgeführt.

15.1 Physiologische Verteilung im menschlichen Organismus

In folgenden Organen und Geweben kann eine PSMA-Expression nachgewiesen werden: stark in Tränen- und Speicheldrüsen, moderat in der nasalen und pharyngealen Schleimhaut, gering in den Lungen, moderat in der Leber und der Milz, stark in den proximalen Anteilen des Dünndarms, moderat in Teilen des Colons, gering bis moderat in Ganglien des vegetativen Nervensystems (Cave: Verwechslung mit retroperitonealen Lymphknoten möglich) sowie stark in den Nieren und ableitenden Harnwegen.

15.2 Metabolismus

Siehe Kapitel "Präklinische Daten".

15.3 Elimination

Die Ausscheidung des radioaktiven Wirkstoffs und seiner Metaboliten erfolgt überwiegend auf dem hepatobiliären Weg. Aufgrund der physikalischen Halbwertszeit von [¹⁸F]-Fluor sind zwölf Stunden nach der Injektion 98,93% der Aktivität zerfallen, unabhängig von der biologischen Elimination. Ältere Patienten Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde nicht gesondert untersucht.

15.4 Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht gesondert untersucht.

15.5 Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren und Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.

16 Präklinische Daten

16.1 Toxizität

Eine Studie in Ratten zeigte keine toxikologische Wirkung von [¹⁸F]-PSMA-1007. Untersuchungen in Ratten zur akuten Toxizität zeigten, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von bis zu 1230 µg/kg, was der maximalen 1000-fachen Humandosis entspricht, keine Anzeichen einer klinischen Toxizität verursacht. Die Normaldosis in der radiopharmazeutischen Anwendung beim Menschen ist in der Regel deutlich niedriger.

16.2 Organaufnahme

Vollständige pharmakokinetische Untersuchungen am Tier betreffend Absorption, Metabolismus und Elimination wurden nicht durchgeführt.

Eine Studie zur Organaufnahme in Mäusen zeigte, dass sich F-18-PSMA-1007 120 bis 140 Minuten nach Injektion im Gegensatz zum Menschen vor allem in der Blase und den Nieren anreichert, während in der Leber, Muskeln und Knochen geringere Aktivitäten erfasst wurden.

16.3 Metabolismus

In der Studie mit Mäusen konnte eine rasche Aufnahme von [¹⁸F]-PSMA-1007 in den Tumor und eine rasche Clearance der anderen Organe gezeigt werden, mit Ausnahme der Nieren. Es konnte eine Aufnahme der Knochen gezeigt werden, welche jedoch über die Zeit abnahm, so dass eine De-Fluoridierung ausgeschlossen werden kann.

16.4 Pharmakologische Wirkung

Für die eingesetzten Konzentrationen und Aktivitäten für diagnostische Untersuchungen wurde in Studien in Mäusen keine pharmakologische Aktivität gefunden. Weder hämatologische (Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und) noch biochemische Parameter (Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Alaninaminotransferase) zeigten statistisch signifikante Veränderungen.

17 Sonstige Hinweise

17.1 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel abgesehen von 0.9 % Kochsalzlösung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

17.2 Spezifische Warnhinweise

Bei Personen, welche eine kontrollierte natrium-/kochsalzarme Diät befolgen, muss berücksichtigt werden, dass der verabreichte Natriumgehalt bis zu 60 mg betragen kann.

17.3 Beeinflussung diagnostischer Methoden

Siehe Abschnitt 8.1

17.4 Haltbarkeit

Bis zu 10 Stunden ab dem Zeitpunkt der Herstellung (Ende der Synthese). Das Arzneimittel darf nur bis zu der auf der Packung mit EXP bezeichneten Zeit des Herstellungstages verwendet werden.

17.5 Lagerungshinweise

Das Arzneimittel muss ausser Reichweite von Kindern und unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung gelagert werden.

17.6 Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Zubereitung

Die Packung muss vor der Anwendung überprüft und die Aktivität muss mit einem Aktivimeter (Dosiskalibrator) bestimmt werden. Der Inhalt sollte unter aseptischen Bedingungen entnommen werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht vor der Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Lösung muss durch den Stopfen hindurch mittels Einwegspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und sterilen Einwegnadeln oder mit einem dafür freigegebenen automatischen Anwendungssystem entnommen werden. Das

Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Unversehrtheit der Durchstechflaschen nicht gewährleistet ist.

Qualitätskontrolle

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind verwendet werden.

17.7 Gesetzliche Bestimmungen

Radiopharmaka dürfen nur durch qualifizierte Personen in speziell dafür bestimmten kontrollierten nuklearmedizinischen Bereichen gehandhabt und verabreicht werden. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit erforderlich. Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) gesetzlich geregelt. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen und Abfällen sind die Strahlenschutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklides in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum unter Beachtung der Strahlenschutzverordnung aufbewahrt werden.

18 Swissmedic Bewilligungsnummer

67370.

19 Packungen

15 ml Multidosis-Flakon aus Glas, verschlossen mit Stopfen und Aluminiumkapsel.

Jeder Multidosis-Flakon enthält je nach Bedarf des Anwenders 1.0 mL bis 10.0 mL einer Lösung, was zum Kalibrierzeitpunkt einer Aktivität von 222 bis 2222 MBq entspricht.

Packungsgrösse: eine Durchstechflasche

Abgabekategorie: A

20 Bewilligungsinhaberin

SWAN Isotopen AG
SWAN-Haus
Inselspital
CH-3010 BERN

21 Stand der Information

Juli 2019

1 Dénomination du médicament

SWAN-PSMA-1007, solution injectable

2 Composition

2.1 Principe actif

[¹⁸F]-PSMA-1007 ; (PSMA = antigène membranaire spécifique de la prostate), 222 MBq/mL ; Synonyme: (¹⁸F) fluoro-Glu-NH-CO-NH-Lys-2-Nal-Amb-Glu-Glu-FNA)

2.2 Excipients

1 mL de solution injectable contient, dans de l'eau pour préparations injectables:

- Chlorure de sodium 6.00 mg
- Ascorbate de sodium 1.00 mg
- Hydrogénophosphate de sodium 0.86 mg
- Phosphate de monopotassium 0.15 mg
- Chlorure de potassium 0.15 mg
- Éthanol 0.075 mL

SWAN-PSMA-1007 ne contient aucun agent conservateur.

2.3 Spécifications

- Nucléides [¹⁸F]-fluor
- Pureté du radionucléide >99,9 %
- Pureté radiochimique
 - ≥93 % (CLHP)
 - ≤5 % [¹⁸F]-fluorure (CCM)

3 Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

SWAN-PSMA-1007 est un produit de diagnostic radiopharmaceutique prêt à l'emploi, à utiliser directement. SWAN-PSMA-1007 est une solution injectable incolore et limpide administrée par injection i.v. 1 ml de solution injectable contient 222 MBq du principe actif [¹⁸F]-PSMA-1007 à la date et heure du calibrage.

Un flacon-ampoule contient entre 1 ml et 10 ml de solution injectable. L'activité par flacon est donc comprise entre 222 MBq et 2222 MBq au moment du calibrage.

4 Indications / Possibilités d'emploi

SWAN-PSMA-1007 est un produit radiopharmaceutique pour le diagnostic en imagerie médicale, permettant la visualisation de modifications pathologiques associées à une expression accrue de l'antigène membranaire spécifique de la prostate dans le cadre de l'examen par TEP (tomographie par émission de positons). Il peut être utilisé pour la visualisation de foyers tumoraux chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate (cancer de la prostate).

5 Posologie/Mode d'emploi

5.1 Posologie

Le volume injecté de SWAN-PSMA-1007 ne doit pas dépasser 10 mL (au max. 10 µg de F-19-PSMA-1007 par mL). La dose injectée de 100 µg de F-19-PSMA-1007 au maximum correspond à la «micro-dosing category» conformément à ICH GUIDANCE M3-R2, 2009. La radioactivité par dose injectée est de 3 à 4 MBq/kg de poids corporel en fonction du protocole et de l'équipement d'admission, jusqu'à 360 MBq au maximum.

5.2 Les groupes particuliers de personnes

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction de l'âge.

Troubles de la fonction rénale et hépatique

Une évaluation soigneuse de l'activité appropriée est nécessaire parce qu'une exposition accrue aux rayons est possible chez ces patients. Voir la section 8.3. SWAN-PSMA-1007 est éliminé essentiellement par voie hépato-biliaire. Aucune étude approfondie n'a été réalisée jusqu'à présent sur ce médicament pour déterminer le spectre de dosage et les ajustements posologiques chez les patients normaux et les groupes particuliers de patients. La pharmacocinétique de SWAN-PSMA-1007 n'est pas étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent. L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est donc pas recommandée.

5.3 Mode d'administration

SWAN-PSMA-1007 est destiné à l'administration i.v. L'activité de SWAN-PSMA-1007 à appliquer doit être mesurée juste avant l'injection à l'aide d'un activimètre (calibrateur de dose). SWAN-PSMA-1007 ne doit pas être dilué, sauf au besoin avec une solution de NaCl isotonique pour injection.

L'administration doit être faite exclusivement par voie i.v. et être suivie d'un rinçage avec environ 10 ml de solution de NaCl isotonique pour injection afin d'assurer que la totalité de la dose ait été administrée. Pour les volumes d'injection inférieurs à 1 ml, il faut veiller à n'utiliser que des seringues de taille appropriée (1 ml). Après l'injection, la seringue de 1 ml doit être remplie d'une solution de NaCl à 0,9 % qui est alors injectée pour assurer que la totalité de la dose soit administrée.

L'injection de SWAN-PSMA-1007 doit être strictement intraveineuse pour éviter une exposition aux radiations par extravasation et une production d'artefacts d'image.

5.4 Imagerie

On recommande un examen monolatéral du corps entier 2 h après l'injection. Auparavant, le patient doit être prié de vider sa vessie. Une accumulation accrue de SWAN-PSMA-1007 lors de prostatite, d'hyperplasie de la prostate ou de tissus enflammés peut conduire à des résultats faux positifs.

SWAN-PSMA-1007 n'étant pas un traceur tumoral spécifique, d'autres tumeurs et/ou des métastases peuvent donner un résultat positif.

6 Exposition aux rayons

Le calcul des doses absorbées (OLINDA) a été publié (Giesel et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:678-688) et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Dose absorbée (mGy/MBq)	
Organe	18F-PSMA-1007
Surrénales	1.94E-02
Cerveau	7.20E-03
Sein	8.06E-03
Vésicule biliaire	2.22E-02
Rectum	4.83E-02
Intestin grêle	1.56E-02
Estomac	1.42E-02
Côlon	4.08E-02
Cœur	2.51E-02
Reins	1.70E-01
Foie	6.02E-02
Poumon	1.11E-02
Muscles	1.00E-02
Pancréas	1.92E-02
Moelle osseuse rouge	1.33E-02
Ostéoblastes	1.55E-02
Peau	7.30E-03
Rate	7.39E-02
Testicules	8.37E-03
Thymus	9.90E-03
Thyroïde	8.50E-03
Vessie	1.87E-02
Dose effective (mSv/MBq)	2.20E-02

Dans cette étude, les calculs de dosimétrie ont été effectués chez trois volontaires sains. La mesure a indiqué une dose effective de 0,22 mSv/MBq, soit 4,4 à 5,5 mSv pour une dose injectée de 200 à 250 MBq. Pour une dose injectée de 360 MBq au maximum, on obtiendrait donc une dose effective de 7,9 mSv [Giesel et al., 2016]. De plus, cette étude montre que la dose absorbée moyenne était de 0,075 mGy/MBq dans la glande submandibulaire, de 0,09 mGy/MBq dans les glandes salivaires et de 0,045 mGy/MBq dans la prostate. Lorsqu'un examen par TEP est combiné simultanément avec une TDM, l'exposition aux rayons est augmentée des valeurs approximatives suivantes selon les réglages de la TDM:

Dose injectée	200 MBq	250 MBq	300 MBq
Dose effective du produit radiopharmaceutique	4,4 mSv	5,5 mSv	6,6 mSv
Dose effective en TDM à faible dose	3,5 mSv	3,5 mSv	3,5 mSv
Dose effective totale	7,9 mSv	9,0 mSv	10,1 mSv

L'exposition effective totale aux rayons calculée pour un patient standardisé (pesant 70 kg) et une TDM à faible dose était de 9.0 à 10.0 mSv. (Investigator's Brochure, 18F-PSMA-1007, ABX advanced biochemical compounds)

7 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

8 Mises en garde et précautions

8.1 Restrictions d'utilisation

Des interactions entre des traitements antihormonaux de nouvelle génération et la TEP au PSMA ont été décrites dans la littérature et doivent être prises en compte lors de l'interprétation des TEP/TDM au PSMA.

8.2 Évaluation individualisée du rapport avantages-risques

Chez chaque patient, l'exposition aux rayons doit être justifiée par l'avantage diagnostique attendu. L'activité administrée doit en tout cas être aussi faible que possible et ne pas dépasser la dose nécessaire pour l'obtention des informations de diagnostic recherchées.

8.3 Troubles de la fonction rénale et hépatique

Une évaluation soigneuse du rapport avantages-risques est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques, étant donné que leur exposition aux rayons peut être accrue. SWAN-PSMA-1007 est éliminé essentiellement par voie hépato-biliaire.

8.4 Après l'examen

Il est recommandé aux patients d'éviter pendant les 12 premières heures tout contact avec les jeunes enfants et les femmes enceintes. Le patient doit être encouragé à boire suffisamment après l'examen afin d'accélérer la vidange de la vessie.

9 Interactions

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer les interactions.

10 Grossesse, Allaitement

10.1 Femmes en âge de procréer

Une grossesse doit être exclue avant l'administration du produit. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

10.2 Grossesse

Le traitement d'une femme enceinte par des radionucléides peut causer une exposition du fœtus aux radiations. Il faut donc se limiter aux examens essentiels. Aucune étude n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. Aucune expérimentation animale n'a été réalisée pour évaluer la toxicité de reproduction du [¹⁸F]-PSMA-1007

10.3 Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme allaitante, il faut envisager de reporter le traitement par le radionucléide à une date ultérieure au sevrage de l'enfant, étant donné que la radioactivité est retrouvée dans le lait maternel. Si un traitement est nécessaire, l'allaitement doit être interrompu 24 heures et le lait pompé doit être jeté. Le contact étroit avec de jeunes enfants doit être restreint pendant les premières 24 heures suivant l'injection.

10.4 Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été effectuée.

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

Aucune étude correspondante n'a été effectuée pour évaluer les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

12 Effets indésirables

Aucun effet pharmacologique n'est attendu avec la concentration recommandée pour l'utilisation du [¹⁸F]-fluor-PSMA-1007 à des fins de diagnostic. Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour en rapport avec l'utilisation du [¹⁸F]-fluor-PSMA dans les études cliniques.

Les rayons ionisants peuvent avoir des effets carcinogènes et mutagènes. Le plus grand risque d'une administration de SWAN-PSMA-1007 provient donc de l'exposition du patient aux radiations. On injecte lentement par voie intraveineuse une quantité maximale de 10 ml de solution injectable contenant au maximum 100 µg de F-19-PSMA-1007. La radioactivité cible du F-18-PSMA-1007 est de 250 ± 50 MBq par injection, en fonction du poids corporel. La dose effective d'une administration typique de 250 MBq de F-18-PSMA-1007 est de 5.5 mSv (ou au maximum 7.9 mSv pour 360 MBq). La dose effective de la TDM accompagnante doit être aussi faible que possible. La survenue de réactions allergiques ou de manifestations anaphylactiques est improbable, mais ne peut pas être entièrement exclue.

13 Surdosage

Afin de déterminer la dose, la radioactivité de SWAN-PSMA-1007 doit être mesurée à l'activimètre avant l'administration. Utilisé à des fins de diagnostic, le principe actif est administré en très faibles quantités et ne devrait donc pas pouvoir être surdosé dans un sens pharmacologique. Lors de surdosages de la radioactivité, l'exposition aux rayons doit être réduite par des mesures stimulant l'élimination par le système hépato-biliaire. Le patient doit en outre être prié de boire immédiatement de très grandes quantités d'eau et de vider sa vessie aussi souvent que possible pour accroître l'élimination du radionucléide.

14 Propriétés/Effets

Groupe pharmacothérapeutique: produits radiopharmaceutiques de diagnostic; code ATC: V09IX
Aucun effet pharmacodynamique n'est attendu avec la concentration recommandée pour l'utilisation du [¹⁸F]-fluor-PSMA à des fins de diagnostic.

14.1 Propriétés physiques

Le [¹⁸F]-fluor a une demi-vie physique de 110 minutes. La décroissance radioactive est de 98,93 % douze heures après l'injection et de 99,99 % 24 heures après l'injection. La désintégration du [¹⁸F]-fluor s'effectue par émission de positons avec une énergie de 634 keV, puis émission de photons d'annihilation avec une énergie de 511 keV, conduisant à la formation d'oxygène stable.

14.2 Mécanisme d'action

Le PSMA naturel est trouvé surtout dans les cellules endothéliales de la prostate et dans les cellules du cancer de la prostate. Le PSMA – une protéine cellulaire de surface – est donc un excellent marqueur biologique pour la détection de cellules tumorales qui prolifèrent rapidement. L'agent radiomarqué [¹⁸F]-fluor-PSMA est un ligand qui s'accumule dans les cellules cancéreuses à

prolifération rapide. À cause de la faible élimination rénale, cette accumulation peut être exploitée pour la détection en imagerie (TEP/TDM) dans les premières heures suivant l'administration.

Effacité clinique

La recherche clinique a fourni des données préliminaires prometteuses concernant l'utilisation du [¹⁸F]-fluor-PSMA pour le diagnostic par TEP/TDM.

14.3 Enfants et adolescents

Aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent.

15 Pharmacocinétique

Après son injection par voie i.v., le [¹⁸F]-fluor-PSMA est rapidement distribué dans la circulation sanguine. Aucune étude clinique pharmacocinétique n'a été effectuée jusqu'à présent sur le [¹⁸F]-PSMA-1007.

15.1 Distribution physiologique dans le corps humain

Une expression de PSMA est objectivable dans les organes et tissus suivants: forte dans les glandes lacrymales et salivaires, modérée dans la muqueuse nasale et pharyngienne, faible dans les poumons, modérée dans le foie et la rate, forte dans les segments proximaux de l'intestin grêle, modérée dans des parties du côlon, faible à modérée dans les ganglions du système nerveux végétatif (attention: confusion possible avec les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux) et forte dans les reins et les voies urinaires.

15.2 Métabolisme

Voir le chapitre «Données précliniques».

15.3 Élimination

L'élimination du principe actif radioactif et de ses métabolites s'effectue essentiellement par voie hépato-biliaire. En raison de la demi-vie physique du [¹⁸F]-fluor, la décroissance radioactive est de 98,93 % douze heures après l'injection, indépendamment de l'élimination biologique.

Patients âgés

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée séparément chez les patients âgés.

15.4 Enfants et adolescents

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée séparément chez les enfants et adolescents.

15.5 Patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

16 Données précliniques

16.1 Toxicité

Une étude sur des rats n'a révélé aucun effet toxicologique du [¹⁸F]-fluor-PSMA. Des études de toxicité aiguë sur des rats ont montré que l'administration intraveineuse d'une dose unique allant jusqu'à 1230 µg/kg, ce qui correspond à 1000 fois la dose utilisée chez l'homme, ne cause aucune toxicité clinique. La dose radiopharmaceutique normale chez l'homme est généralement nettement plus faible.

16.2 Absorption dans les organes

Aucune expérimentation animale pharmacocinétique complète n'a été effectuée sur l'absorption, le métabolisme et l'élimination. Une étude sur l'absorption dans les organes chez la souris a montré que 120 à 140 minutes après l'injection, le F-18-PSMA-1007 s'accumule surtout – autrement que chez l'homme – dans la vessie et les reins, tandis que les activités retrouvées dans le foie, les muscles et les os étaient plus faibles.

16.3 Métabolisme

Dans l'étude sur des souris, on a constaté une absorption rapide du F-18-PSMA-1007 dans la tumeur et une clairance rapide dans les autres organes à part les reins. On a constaté une absorption dans les os, qui a cependant diminué avec le temps, ce qui permet d'exclure une défluoruration.

16.4 Effets pharmacologiques

Dans les études sur des souris, aucune activité pharmacologique n'a été constatée aux concentrations utilisées à des fins de diagnostic. Ni les paramètres hématologiques (nombres de leucocytes, d'érythrocytes et de thrombocytes, hémoglobine, hématocrite), ni les paramètres biochimiques (taux de glucose, de cholestérol, de triglycérides, de créatinine, d'urée, de potassium, d'alanine aminotransférase) n'ont présenté des modifications significatives.

17 Remarques particulières

17.1 Incompatibilités

Aucune étude de tolérance n'ayant été effectuée, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à part une solution de NaCl à 0,9 %.

17.2 Mises en garde spécifiques

Chez les personnes sous régime contrôlé hyposodé/pauvre en sel, il faut songer que la quantité de sodium administrée peut atteindre jusqu'à 60 mg.

17.3 Influence sur les méthodes de diagnostic

Voir la section 8.18.1

17.4 Stabilité

Jusqu'à 10 heures après le moment de préparation (fin de la synthèse). Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

17.5 Remarques concernant le stockage

Conserver hors de portée des enfants et en respectant l'ordonnance sur la radioprotection.

17.6 Instructions pour la préparation de médicaments radioactifs

Préparation

L'emballage doit être contrôlé avant l'utilisation et l'activité doit être mesurée à l'aide d'un activimètre (calibrateur de dose). Le contenu doit être prélevé dans des conditions d'asepsie. Les flacons-ampoules ne doivent pas être entamés avant la désinfection du bouchon et la solution doit être aspirée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'un protège-seringue blindé approprié et d'une aiguille stérile à usage unique, ou à l'aide d'un système d'utilisation automatique autorisé. Le médicament ne doit pas être utilisé si l'intégrité du flacon-ampoule n'est pas assurée.

Contrôle de la qualité

La solution doit être inspectée visuellement avant son utilisation. Seule une solution limpide, sans particules visibles, peut être utilisée.

17.7 Dispositions légales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être manipulés et administrés que par des personnes qualifiées, dans des installations contrôlées de médecine nucléaire spécialement consacrées à cela. La manipulation de substances radioactives exige une autorisation de l'Office fédéral de la santé publique. L'utilisation de substances radioactives chez l'homme est soumise à l'ordonnance sur la radioprotection (ORaP, RS 814.501). Les mesures de radioprotection indiquées dans cette ordonnance doivent être respectées lors de la manipulation de substances radioactives et de déchets radioactifs, de sorte à éviter toute exposition inutile des patients et du personnel aux radiations. Les restes non utilisés de solutions radioactives et les objets contaminés par une solution radioactive doivent être conservés dans une salle de décroissance aménagée à cet effet jusqu'à ce que l'activité du radionucléide ait baissé au seuil de libération. L'ordonnance sur la radioprotection doit être respectée.

18 Numéro d'autorisation

67370.

19 Présentation

Flacon multidose de 15 ml, en verre, fermé par un bouchon avec opercule en aluminium.

Chaque flacon multidose contient, selon les besoins de l'utilisateur, 1,0 ml à 10,0 ml de solution correspondant à une activité de 222 à 2222 MBq au moment de calibrage.

Un emballage contient un flacon-ampoule

Catégorie de remise: A

20 Titulaire de l'autorisation

SWAN Isotopen AG
SWAN-Haus
Inselspital
CH-3010 BERNE

21 Mise à jour de l'information

Juillet 2019