

Données cliniques

Il n’y a pas d’étude incluant exclusivement ou en majorité des patients atteints de TNE-GEP qui offre des résultats comparatifs directs de la performance technique (qualité d’image et fixation par les tumeurs/tissus) et de la performance diagnostique (sensibilité et spécificité) de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC versus (¹¹¹In)-pentétréotide chez les mêmes patients et dans les mêmes contextes cliniques.

Dans la population cible atteinte de TNE-GEP, trois études publiées ont évalué la performance diagnostique de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC sur la base de plusieurs standards de référence combinés (histopathologie ou chirurgie ou suivi). Dans l’étude de Gomez et al. 2010, portant sur 32 patients atteints de TNE-GEP confirmée par histologie ou suspectée cliniquement (22 tumeurs carcinoides, 2 insulinomes, 2 gastrinomes et 6 tumeurs non-spécifiques), la sensibilité et la spécificité étaient de respectivement 94% (16/17) et 100% (15/15) pour la détection de la tumeur primitive et de respectivement 79% (11/14) et 100% (18/18) pour la détection de métastases. Sepulveda et al. 2012 ont réalisé des scintigraphies chez 56 patients suspects d’être porteurs de tumeurs neuroendocrines, principalement de TNE-GEP, afin de détecter la tumeur primitive ou les métastases, et ont trouvé une sensibilité et une spécificité de respectivement 88,4% (78-97%) et de 92,3% (64-100%). Dans l’étude de Gabriel et al. 2005, la scintigraphie avec ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC réalisée chez 88 patients atteints de TNE-GEP avérées a donné une sensibilité de 77,5% (31/40) et une spécificité de 50% (1/2) pour l’évaluation initiale du stade, et de respectivement 83,3% (25/30) et 100% (16/16) pour la réévaluation du stade.

Pharmacocinétique

Distribution

Après administration intraveineuse, ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC est rapidement éliminé de la circulation sanguine. Après 10 minutes, une accumulation est observée dans des organes comme le foie, la rate et les reins ainsi que dans les tumeurs exprimant les récepteurs de la somatostatine.

Fixation

Les valeurs maximales du rapport tumeur/bruit de fond sont observées 4 heures après l’injection. Les lésions cancéreuses sont encore visibles au bout de 24 heures. Une excrétion lente par voie digestive est observée sur les images tardives.

Élimination

L’activité est excrétée principalement par voie rénale avec une faible part d’élimination hépatique. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC est rapidement éliminé de la circulation sanguine.

Données précliniques

Dans des études effectuées chez la souris et le rat, aucun effet de toxicité aiguë à la dose de 40 µg/kg de poids corporel n’a été observé. La toxicité de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC en administration répétée n’a pas été testée. Ce médicament n’est pas prévu pour une administration régulière ou continue. Des études de mutagénicité effectuées par un test bactérien de mutation inverse (test d’Ames) n’ont révélé aucune mutation génique induite par le ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Aucune étude de cancérogénicité à long terme n’a été réalisée.

Remarques particulières

Incompatibilités

Après radiomarquage, une dilution est possible avec jusqu’à 5 ml de solution saline physiologique. Le médicament ne doit pas être mélangé à d’autres médicaments, hormis ceux mentionnés sous *«Précautions particulières d’élimination et remarques concernant la manipulation»*.

Stabilité

1 an

Conserver la solution de TEKROTYD radiomarkuée au pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium à température ambiante (15 – 25 °C) et l’utiliser dans un délai de 4 heures.

Remarques concernant le stockage

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière. Après le marquage stocker et éliminer les déchets radioactifs conformément à la réglementation locale.

Remarques concernant la manipulation

INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS RADIOACTIFS

La préparation doit avoir lieu dans des conditions aseptiques en veillant au respect des règles de radioprotection.

Les flacons ne peuvent être utilisés qu’après désinfection des bouchons. La solution est prélevée au travers du bouchon à l’aide d’une seringue à usage unique munie d’une protection blindée adaptée et d’une aiguille stérile ou à l’aide d’un système automatisé agréé.

Le flacon ne doit pas être utilisé si son intégrité n’est pas garantie.

Mode de préparation

La trousse comprend 2 flacons:

Le flacon 1 contenant comme principe actif le sel de TFA de HYNIC-[D-Phé¹, Tyr³ octréotide]

Le flacon 2 contenant comme principe actif l’EDDA (acide éthylènediamine-N,N’ diacétique)

La préparation de la solution injectable de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC à partir de la trousse TEKROTYD doit être effectuée en respectant la procédure aseptique suivante:

- Désinfecter le bouchon avec une lingette de désinfection appropriée et laisser sécher à l’air.
- Ajouter 1 ml d’eau pour préparations injectables au flacon 2 avec une seringue stérile. Agiter doucement pendant 15 secondes jusqu’à dissolution complète du contenu (y compris en retournant le flacon).
- À l’aide d’une seringue stérile, transférer 0,5 ml de la solution du flacon 2 dans le flacon 1, puis avec la même seringue, prélever un volume égal de gaz protecteur afin d’égaliser la pression dans le flacon. Agiter doucement pendant 30 secondes jusqu’à dissolution complète du contenu (y compris en retournant le flacon).
- Placer le flacon 1 dans un conteneur de protection en plomb approprié.
- Ajouter 1 ml de la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (max. 1600 MBq) au flacon 1 avec une seringue stérile blindée puis équilibrer la pression en prélevant le même volume.
- Faire chauffer le flacon 1 dans un bain-marie ou un bloc chauffant à 100 °C pendant 10 min.
- Laisser refroidir le flacon 1 à température ambiante (30 minutes). Ne pas accélérer le refroidissement, p. ex. avec de l’eau froide.
- Si nécessaire, diluer le médicament radioactif jusqu’à 5 ml au max. avec une solution de chlorure de sodium à 0,9%.
- Conserver le flacon de produit radiomarkué (flacon 1) à une température inférieure à 25 °C et l’utiliser dans un délai de 4 heures après la préparation.
- La pureté radiochimique doit être vérifiée avant l’administration au patient, en utilisant l’une des méthodes indiquées ci-dessous.

Remarque: le médicament radioactif ne doit pas être utilisé si la pureté radiochimique est inférieure à 90%.
- Éliminer tout matériel inutilisé et le conteneur selon la réglementation en vigueur.

Précaution

Le radiomarquage de TEKROTYD dépend du maintien du chlorure d’étain(II) dihydraté à l’état réduit. Le contenu de la trousse pour la préparation du médicament radiopharmaceutique (^{99m}Tc)-EDDA/HYNIC-TOC est stérile. Les flacons ne contiennent aucun agent bactériostatique.

Contrôle qualité

La détermination de la pureté radiochimique doit être réalisée par l’une des deux procédures chromatographiques, A ou B, décrites ci-dessous.

Procédure A: chromatographie en couche mince

Équipement et éluants

- Deux bandelettes ITLC SG (2 cm x 10 cm): bandes de fibres de verre imprégnées de gel de silice
- Deux cuves de chromatographie avec couvercle
- Solvants:
 - Méthyléthylcétone (MEC) pour l’impureté A, pertechnétate (^{99m}Tc)
 - Mélange d’acétonitrile et d’eau dans un rapport de volume de 1:1 (ACNE) pour l ’impureté B, (^{99m}Tc)-Technétium sous forme colloïdaleMélanger soigneusement les mêmes volumes d’acétonitrile et d’eau. Le mélange doit être préparé chaque jour.
- Une seringue de 1 ml avec une aiguille pour injections sous-cutanées
- Un détecteur approprié

Méthode:

Remplir les cuves de chromatographie avec les solutions préparées de MEC et ACNE jusqu’à une hauteur maximale de 0,5 cm. Couvrir les cuves et attendre la saturation avec les vapeurs de solvants.

Marquer au crayon les deux bandelettes ITLC SG à 1 cm du bord inférieur (à l’endroit où l’on place une goutte de la préparation à analyser) et à 0,5 cm de la marque supérieure (à l’endroit où migrera le front du solvant).

À l’aide d’une aiguille pour injections sous-cutanées, placer une goutte (environ 5 µl) de solution de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC au milieu de la ligne à 1 cm du bord inférieur et ne pas laisser les gouttes sécher. ATTENTION: ne pas toucher la surface de la bandelette avec l’aiguille.

Placer les cuves de chromatographie derrière l’écran de protection en plomb.

Placer une bandelette ITLC SG dans la cuve contenant la solution de MEC et une autre bandelette ITLC SG dans la cuve contenant la solution ACNE. Placer les bandelettes à la verticale pour s’assurer que le dépôt de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC est au-dessus de la surface de solvant. L’extrémité supérieure de la bandelette est appuyée contre la paroi de la cuve.

ATTENTION: la surface de la bandelette ne doit pas entrer en contact avec les parois de la cuve. Couvrir les cuves. Attendre que le front du solvant atteigne la ligne déterminant la distance de 0,5 cm du bord supérieur de la bandelette.

Retirer les bandelettes des cuves et laisser sécher derrière l’écran de protection en plomb.

Couper les bandelettes comme décrit ci-dessous:

ITLC SG MEC:

au milieu entre le front du solvant et la ligne qui marque le point de dépôt de la goutte de préparation (R_i = 0,5)

ITLC SG ACNE:

à une distance de 3,5 cm du bord inférieur de la bandelette (R_i = 0,3).

Mesurer la radioactivité de chaque partie de la bandelette et calculer l’activité des différentes parties par rapport à l’activité totale. Déterminer le pourcentage des impuretés A et B

TLC avec MEC:

impureté A: R_i = 0,5 à 1,0

TLC avec ACNE:

impureté B: R_i = 0 à 0,3

Calculer le pourcentage de radioactivité de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC selon la formule suivante:

100 % – ([%] A + [%] B).

Limite: minimum de 90% de l’activité totale.

Procédure B: chromatographie en couche mince

Équipement et éluants

- Deux bandelettes ITLC-SA (1 cm x 8 cm): bandes de fibres de verre imprégnées de gel de silice
- Deux cuves de chromatographie avec couvercle
- Solvants:
 - Méthyléthylcétone (MEC) pour l’impureté A et pertechnétate (^{99m}Tc)
 - Eau/acétonitrile/acide acétique glacial 1:1:2 (EAA) pour l’impureté B et (^{99m}Tc)-Technétium sous forme colloïdale
- Une seringue de 1 ml avec une aiguille pour injections sous-cutanées
- Un détecteur approprié

Méthode

Remplir les cuves de chromatographie avec les solutions préparées de MEC et EAA jusqu’à une hauteur maximale de 0,5 cm. Couvrir les cuves et attendre la saturation avec les vapeurs de solvants.

Marquer au crayon les deux bandelettes ITLC-SA à 1 cm du bord inférieur (à l’endroit où l’on place une goutte de la préparation à analyser) et à 2 cm de la marque supérieure (à l’endroit où migrera le front du solvant).

À l’aide d’une aiguille pour injections sous-cutanées, placer une goutte (environ 1 à 2 µl) de solution de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC au milieu de la ligne de dépôt au-dessus du bord inférieur. ATTENTION: ne pas toucher la surface de la bandelette avec l’aiguille.

Placer les cuves de chromatographie derrière l’écran de protection en plomb.

Placer une bandelette ITLC-SA dans la cuve contenant la solution de MEC et une autre bandelette ITLC-SA dans la cuve contenant la solution d’EAA. Placer les bandelettes à la verticale pour s’assurer que le dépôt de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC est au-dessus de la surface de solvant.

ATTENTION: la surface de la bandelette ne doit pas entrer en contact avec les parois de la cuve. Couvrir les cuves.

Attendre jusqu’à ce que le front du solvant atteigne la ligne marquée.

Retirer les bandelettes des cuves et laisser sécher derrière l’écran de protection en plomb.

Scanner les bandelettes ITLC-SA ou les couper, pour la chromatographie sur couche mince avec MEC à 1 cm en dessous de la ligne de front du solvant et pour la chromatographie sur couche mince avec EAA à 0,5 cm au-dessus de la ligne de dépôt. Mesurer l’activité de chaque partie de bandelette. Calculer l’activité de chaque partie de bandelette par rapport à l’activité totale. Calculer le pourcentage d’impuretés.

TLC avec MEC:

impureté A: R_i > 0,8

TLC avec EAA:

impureté B: R_i < 0,2

Calculer le pourcentage de radioactivité de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC selon la formule suivante:

100 % – ([%] A + [%] B).

Limite: minimum de 90% de l’activité totale.

Précautions particulières d’élimination et remarques particulières concernant la manipulation

TEKTROTYD est fourni sous forme de trousse contenant deux flacons. Ceux-ci ne peuvent pas être utilisés séparément.

Le radionucléide n’est pas inclus dans la trousse.

Remarques générales

Le contenu des flacons est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC et ne doit pas être administré directement au patient sans préparation préalable. Après radiomarquage de TEK-TROTYD, suivre les mesures de radioprotection habituelles s’appliquant aux médicaments radioactifs:

Les médicaments radioactifs ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services compétents.

Leurs réception, stockage, utilisation, transport et élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des autorités locales compétentes.

Les médicaments radioactifs doivent être préparés par l’utilisateur dans le respect des exigences de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d’asepsie doivent être prises.

Le flacon ne doit pas être utilisé si son intégrité n’est pas garantie.

Les procédures de fabrication et d’utilisation des médicaments radioactifs doivent être réalisées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et d’irradiation des opérateurs. Un blindage approprié est absolument obligatoire.

Le contenu de la trousse avant le radiomarquage n’est pas radioactif. Après l’ajout de la solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans un blindage approprié.

L’administration de médicaments radioactifs présente des risques pour d’autres personnes en raison du rayonnement émanant du patient ou des excréments des patients ou de la contamination par des déversements d’urine, de vomissements, etc. Par conséquent, il convient de respecter toutes les mesures de radioprotection requises par les réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être évacué conformément à la réglementation nationale.

Dispositions légales

Directives de radioprotection:

L’utilisation de substances radioactives chez l’homme est réglementée par l’ordonnance sur la radioprotection (RS 814.501) et l’ordonnance sur l’utilisation des sources radioactives non scellées (RS 814.554). L’utilisation de substances radioactives exige une autorisation de l’Office fédéral de la santé publique. Lors de l’utilisation de substances radioactives et pour l’élimination des déchets radioactifs qui s’en suit, les mesures de protection mentionnées dans cette ordonnance sont à respecter, afin d’éviter toute irradiation inutile des patients et du personnel soignant.

Les solutions radioactives non utilisées et les objets contaminés par celles-ci doivent être conservés jusqu’à la décroissance de l’activité au seuil autorisé de la radionucléide dans un local de décroissance équipé à cet effet.

Numéro d’autorisation

66540

Présentation

1 trousse comprenant deux flacons pour la préparation d’un médicament radioactif (A)
Catégorie de remise A

Fabricant

National Centre for Nuclear Research
Andrzej Sołtan 7
05-400 Otwook
Pologne

Titulaire de l’autorisation

Heider AG, Schöftland, Suisse

Mise à jour de l’information

Janvier 2018